

**Ergebnisse einer Langzeituntersuchung eines Screenings auf
pulmonale Hypertonie nach Lungenembolie:
Follow-up und Vergleich nicht-invasiver Parameter**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Högerle, Jonas Johannes
aus Aalen

Gießen 2016

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
des Zentrums für Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. Werner Seeger
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Frank Reichenberger

Gutachter: Prof. Dr. Ardeschir Ghofrani

Tag der Disputation: 26.06.2017

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Akute Lungenembolie	1
1.2.	Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie	4
1.3.	<i>Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie</i>	5
1.3.1.	Inzidenz und Prävalenz der <i>CTEPH</i>	6
1.3.2.	Pathophysiologie und Risikofaktoren der <i>CTEPH</i>	8
1.3.3.	Symptomatik und Klinik der <i>CTEPH</i>	11
1.3.4.	Diagnostik der <i>CTEPH</i>	11
1.3.4.1.	Basisdiagnostik	11
1.3.4.2.	Rechtsherzechokardiographie	12
1.3.4.3.	Rechtsherzkatheter	13
1.3.4.4.	Bildgebende Verfahren	14
1.3.4.4.1.	Ventilations- Perfusionsszintigraphie	14
1.3.4.4.2.	Computertomographie	15
1.3.4.4.3.	Magnetresonanztomographie	15
1.3.4.4.4.	Angiographie.....	16
1.3.5.	Therapie der <i>CTEPH</i>	16
1.4.	Fragestellung der Arbeit	17
2.	Patienten und Methoden	18
2.1.	Patienten	18
2.2.	Untersuchungsablauf	19
2.3.	Datenerhebung.....	19
2.3.1.	Anamnese und körperliche Untersuchung	19
2.3.2.	Ventilations-Perfusionsszintigraphie	20
2.3.3.	Labor (NT-pBNP) und Blutgasanalyse	21
2.3.4.	Lungenfunktion	21
2.3.5.	Spiroergometrie.....	22
2.3.6.	Echokardiographie	23
2.3.7.	Rechtsherzkatheter und PA-Spiroergometrie.....	24
2.4.	Datenverarbeitung- und auswertung.....	25
3.	Ergebnisse	26

3.1.	Ergebnisse der Untersuchungen 2004	26
3.1.1.	Baseline-Parameter.....	26
3.1.1.	Ergebnisse der Ventilations-Perfusionsszintigraphie.....	27
3.1.2.	Ergebnisse der nicht-invasiven Untersuchung 2004	28
3.1.3.	Ergebnisse der invasiven Untersuchung 2004	31
3.2.	Ergebnisse der Untersuchungen 2012	32
3.2.1.	Ergebnisse der Anamnese 2012	32
3.2.2.	Ergebnisse der nicht-invasiven Untersuchungen 2012	33
3.2.3.	Ergebnisse der invasiven Untersuchungen 2012.....	36
3.3.	Darstellung der Prävalenz der <i>CTEPH</i>	37
3.4.	Vergleich der erhobenen Parameter	38
3.4.1.	Vergleich der Korrelation nicht-invasiver Untersuchungen mit <i>CTEPH</i> - Befund	38
3.4.2.	Vergleich der Parameter von Patienten mit und ohne <i>CTEPH</i>	39
3.4.2.1.	Vergleich der Baseline-Parameter	39
3.4.2.1.	Vergleich der szintigraphischen Ergebnisse	41
3.4.2.2.	Vergleich der nicht-invasiven Untersuchungen.....	42
4.	Diskussion.....	45
4.1.	Diskussion der Prävalenzbestimmung.....	45
4.2.	Diskussion der erhobenen Untersuchungs-Parameter	48
4.3.	Schlussfolgerung	52
4.4.	Limitationen der Arbeit	53
5.	Zusammenfassung.....	54
6.	Summary	55
7.	Abkürzungsverzeichnis.....	56
8.	Abbildungsverzeichnis.....	58
9.	Tabellenverzeichnis	58
10.	Literaturverzeichnis	60
11.	Danksagung.....	76

1. Einleitung

1.1. Akute Lungenembolie

Die tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und daraus resultierend die Lungenembolie (LE) stellen mit einer jährlichen Inzidenz von 100-200 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung dar [1]. 2004 waren nach Cohen et al. 370.000 Todesfälle in sechs Ländern der Europäischen Union auf venöse Thromboembolien zurückzuführen [2]. Für akute Lungenembolien gibt das "International Cooperative Pulmonary Embolism Registry" bei hämodynamisch stabilen Patienten eine Letalität von 15 %, bei hämodynamisch instabilen Patienten eine Letalität von 58 % an [3].

Die Klinik der Lungenembolie zeichnet sich einmal durch Dyspnoe und Brustschmerz aus, zudem können Husten, Fieber, Hämoptysen oder Synkopen auftreten. Da für eine Lungenembolie ursächlich, können ebenso Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose (einseitige Beinschwellung und andere) auftreten [4]. Die gängigsten klinischen Scores, um die Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie zu erheben, sind der Wells- und der Genfer-Score. Hierbei werden Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose, eine Herzfrequenz $>100/\text{min}$, Operationen innerhalb der letzten 4 Wochen oder eine Immobilisation länger als drei Tage, eine frühere Lungenembolie oder Beinvenenthrombose, Hämoptysen und Krebserkrankungen berücksichtigt. Außerdem fließt in den Score mit ein, ob eine andere Diagnose wahrscheinlicher ist als eine Lungenembolie. Im Genfer-Score wird zudem das Alter der Patienten berücksichtigt [5; 6]. Im weiteren diagnostischen Ablauf folgt bei niedriger und mittlerer Wahrscheinlichkeit, nach erhobenem Score, die Bestimmung der D-Dimere. Diese sind ein Spaltprodukt des Fibrins. Sie haben einen hohen negativ-prädiktiven Wert, jedoch einen niedrigen positiv-prädiktiven Wert. Sie eignen sich somit zum Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose bzw. einer Lungenembolie [7].

In der weiterführenden, bildgebenden Diagnostik der Lungenembolie stellt die Darstellung der Lungengefäße mit einer CT-Angiographie den Goldstandard dar [8]. Im Fall einer eingeschränkten Nierenfunktion, einer Kontrastmittelallergie oder einer fehlenden Verfügbarkeit eines Mehrschicht CTs ist eine Ventilations-Perfusionsszintigraphie (V/Q) möglich. Eine unauffällige Szintigraphie schließt eine Lungenembolie mit einem negativ-prädiktiven Wert von 97 % quasi aus [9]. Eine

entscheidende Rolle in der Diagnostik der akuten Lungenembolie spielt die Echokardiographie, wobei sich rechtsventrikuläre Druckerhöhungen oder Funktionseinschränkungen registrieren lassen [10].

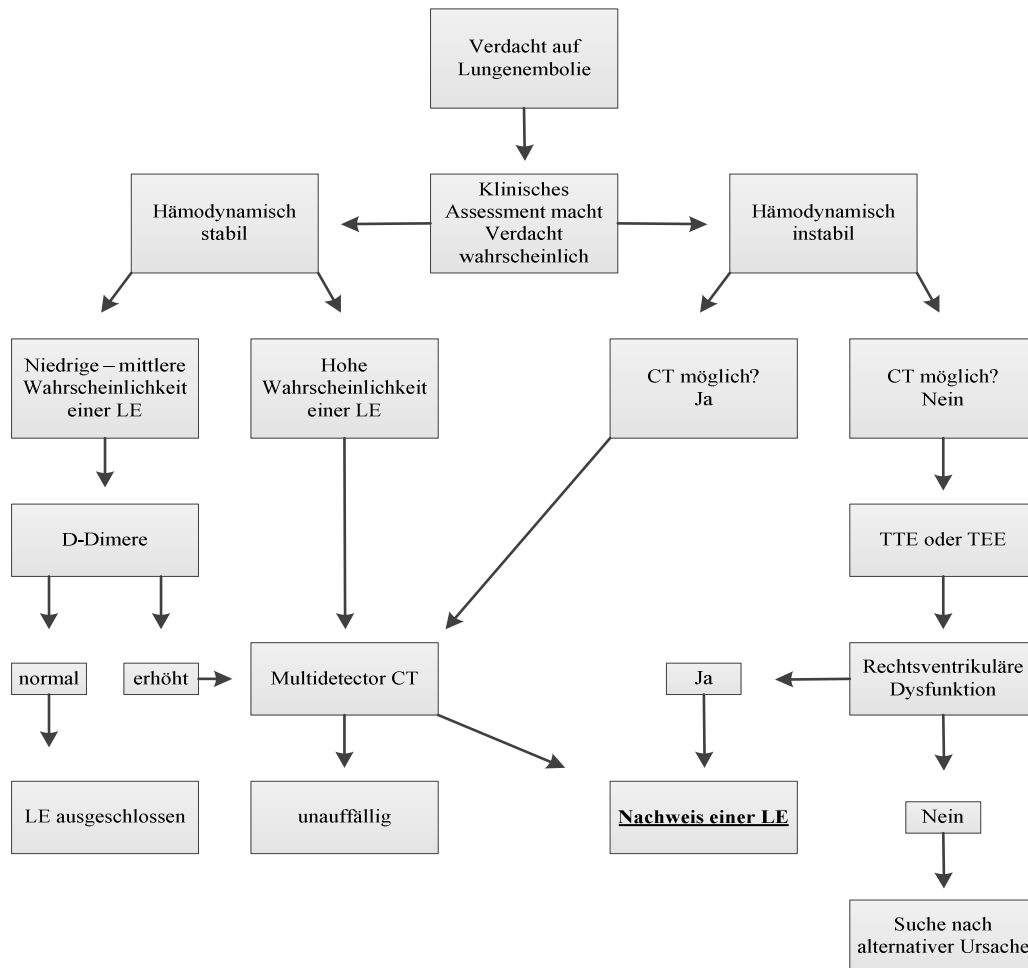


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus der akuten Lungenembolie [11].

Die Basis der Therapie der Lungenembolie stellt die Antikoagulation dar. Man unterscheidet zwischen parenteralen und oralen Antikoagulantien. In der Akuttherapie spielen vor allen Dingen die parenteralen Antikoagulantien, also unfractionierte Heparine intravenös, niedermolekulare Heparine subcutan oder Fondaparinux subcutan eine entscheidende Rolle [12]. Bei hämodynamisch stabilen Patienten sind Heparin und Heparinanaloga erste Wahl. Bei hämodynamischer Instabilität steht die Thrombolyse im Vordergrund [13]. Thrombolytika lösen im Gegensatz zu Heparinen aktiv die

Molekularstruktur des Fibrins auf [14]. Die Fibrinolyse empfiehlt sich also bei ausgeprägter Lungenembolie und akzeptablem Blutungsrisiko [15]. Im weiteren Verlauf treten die oralen Antikoagulantien in den Vordergrund. Ein essentieller Bestandteil der antikoagulativen Therapie ist die orale Antikoagulation mit Warfarin, Acenocoumarol, Phenprocoumon, Phenindion und Flunidion [16]. Neben diesen klassischen oralen Antikoagulantien stehen die neuen direkten oralen Antikoagulantien zur Verfügung. Hierbei besteht aktuell für Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban eine Zulassung für die Therapie der Lungenembolie [17]. Die parenterale Antikoagulation sollte nach Beginn der oralen Antikoagulation für mindestens 5 Tage, und bis der therapeutische INR-Bereich von zwei bis drei für mindestens zwei Tage besteht, fortgesetzt werden [18]. Die orale Antikoagulation sollte mindestens drei Monate dauern [19].

Therapeutisch spielt zusätzlich die supportive Therapie der Rechtsherzbelastung auch in Form intensivmedizinischer Maßnahmen eine wichtige Rolle [20]. Weitere Therapieansätze umfassen einen Vena-Cava-Filter, die chirurgische Embolektomie und perkutane Katheterverfahren [21; 22]. Die Katheter-Embolektomie-Fragmentation oder auch die chirurgische Embolektomie werden Patienten mit einer Kontraindikation für eine Fibrinolyse oder Patienten die auch nach durchgeführter Fibrinolyse instabil bleiben empfohlen [23]. Der Einsatz eines Cava-Filters kommt bei einer Kontraindikation für Antikoagulation oder einer aktiven Blutung in Frage. Diese Patienten sollten jedoch regelmäßig auf die Möglichkeit einer Entfernung des Cava-Filters und die Möglichkeit des Beginns einer Antikoagulation überprüft werden. Zudem empfiehlt sich ein Filter bei Patienten mit rekurrierenden Lungenembolien trotz Antikoagulation im therapeutischen Bereich [24].

Patienten nach stattgehabter Lungenembolie haben ein erhöhtes Risiko für das Erleiden einer erneuten Lungenembolie [25]. Das Risiko unter adäquater Antikoagulation liegt bei unter einem Prozent. Es steigt auf zwei bis 10 % bei Unterbrechung oder Beendigung der Antikoagulation [26]. Zusätzlich besteht in Folge eines chronischen Gefäßverschlusses der Pulmonalgefäße das Risiko für die Entstehung einer *chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie* [27].

1.2. Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) beschreibt ein Ansteigen des pulmonalvaskulären Drucks. Nach der aktuell gültigen Definition spricht man von einer pulmonalen Hypertonie bei einem pulmonalarteriellen Druck in Ruhe, gemessen via Rechtsherzkatheter, ≥ 25 mmHg [27]. Weiter differenziert lässt sich die Druckerhöhung in einen prä- und einen postkapillären Hochdruck unterteilen, wobei der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAWP) präkapillär bei <15 mmHg und postkapillär bei >15 mmHg liegt [27]. Ursächlich für den Druckanstieg kann eine Vielzahl von Erkrankungen sein. Die erste Einteilung erfolgte 1973 bei der WHO-Konferenz. Hierbei wurde die pulmonale Hypertonie in eine primäre und eine sekundäre Form eingeteilt [28]. Die darauffolgenden Symposien von Evian 1998 und Venedig 2003 legten eine Unterteilung in fünf Krankheitsgruppen fest [29]. 2008 folgte die Dana Point-Klassifikation, welche im Wesentlichen an der Einordnung der Venedig-Klassifikation festhielt [30]. Die aktuell gültige Klassifikation wurde 2013 während des Symposiums in Nizza verfasst. Dabei wurde der Inhalt der Dana Point-Klassifikation von 2008 im Grundsatz beibehalten. Allerdings wurde diese aktualisiert und an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst [31].

Tabelle 1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (modifiziert nach [31]).

NizzaKlassifikation (2013)

1. Pulmonalarterielle Hypertonie

1.1. Idiopathisch

1.2. Hereditär

- BMPR2
- ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
- Unbekannt

1.3. Toxisch/medikamentös bedingt

1.4. Assoziiert mit:

- Kollagenosen
- HIV-Infektion
- Portale Hypertension
- Angeborene Herz-Erkrankungen
- Schistosomiasis

1' Pulmonale Venenverschlusserkrankung und/ oder pulmonale kapilläre Hämangiomatosis

1'' Persistierende Pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

2. Pulmonale Hypertonie durch Linksherzerkrankungen

- 2.1. Systolische linksventrikuläre Dysfunktion
- 2.2. Diastolische linksventrikuläre Dysfunktion
- 2.3. Valvuläre Erkrankung
- 2.4. Kongenitale/ erworbene Einfluss- oder Ausflusstrakt-Behinderung des linken Herzens und kongenitale Kardiomyopathie

3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
- 3.2. Interstitielle Lungenerkrankungen
- 3.3. Gemischt restriktiv-obstruktive Störung
- 3.4. Schlafapnoe
- 3.5. Alveoläre Hypoventilation
- 3.6. Chronische Exposition zu extremen Höhen
- 3.7. Entwicklungsstörungen der Lunge

4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

5. Pulmonale Hypertonie mit unklarer/ multifaktorieller Genese

- 5.1. Hämatologische Erkrankungen:
Chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
- 5.2. Systemische Erkrankungen:
Sarkoidose, Histiozytose, Lymphangioleiomyomatose
- 5.3. Metabolische Erkrankungen:
Glykogenspeichererkrankungen, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
- 5.4. Andere:
Tumoren, mediastinale Fibrosierung, chronische Niereninsuffizienz, segmentale PH

Bis einschließlich der Venedig- Klassifikation 2003 wurde die *CTEPH* zusätzlich in „Thromboembolie der proximalen Lungenarterie“, „Thromboembolie der distalen Lungenarterie“ und „Nicht-thrombotische Verschlüsse durch Tumore, Parasiten, Fremdmaterial“ eingeteilt [29].

1.3. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Die *chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)* ist eine Erkrankung der Pulmonalarterien mit Gefäßverschlüssen und darauffolgendem Remodeling [32].

Sie definiert sich über mehrere Merkmale: Erstens über einen mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) von ≥ 25 mmHg und einem pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) größer $240 \text{ dyn} \cdot \text{s} / \text{cm}^5$ [33] bei normalem bis erniedrigtem Herzzeitvolumen [34]. Zudem zeigen sich pulmonalvaskuläre Auffälligkeiten nach mindestens dreimonatiger effektiver Antikoagulation, registriert durch bildgebende Verfahren (siehe 1.3.4.) [32].

Die *CTEPH* wurde im Rahmen der Evian-Konferenz 1998 in die Klassifikation der pulmonalen Hypertonie eingeführt. In Dana Point wurde beschlossen, die Gruppe 4,

CTEPH nicht wie zuvor weiter zu unterteilen, sondern in einer einheitlichen Kategorie aufzuführen [30]. Patienten, die sich mit persistierendem Lungenhochdruck nach einer Lungenembolie präsentieren, haben trotz adäquater Antikoagulation eine Krankheitsprogression. Unbehandelt besteht ein hohes Risiko, dass diese Patienten an einem Rechtsherzversagen sterben [35]. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei einem mPAP größer 40 mmHg bei 30 %, bei einem mPAP größer 50 mmHg bei 10 % [36]. Die *CTEPH* geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Unter gegebenen Umständen gibt es jedoch auch die Möglichkeit einer kurativen Therapie (siehe Kapitel 1.3.5.) [37].

1.3.1. Inzidenz und Prävalenz der *CTEPH*

Die Häufigkeit der pulmonalen Hypertonie wurde im Vereinigten Königreich aktuell auf 97 aus 1.000.000 Einwohner beziffert [38]. Im nationalen Register des Vereinigten Königreiches machte die *CTEPH* 19,2 % der Patienten mit pulmonaler Hypertonie aus [38].

Die genaue Häufigkeit von Lungenembolien ist schwer einzuordnen. Die Schätzungen liegen seit Jahren konstant bei etwa 100 Erkrankten aus 100.000 pro Jahr [39]. Der natürliche Verlauf pulmonaler Thromboembolien beinhaltet bei mehr als 90 % der Patienten die beinahe oder vollständige Auflösung von Residuen und die Wiederherstellung der normalen Hämodynamik innerhalb von 30 Tagen [40]. Bis zu 50 % der Patienten nach einer Lungenembolie weisen Perfusionsdefekte auf [41]. Das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie infolge eines thromboembolischen Ereignisses wurde in etlichen Studien untersucht: 1977 untersuchte Hall 88 Patienten, ein Jahr nach dem Erleiden einer Lungenembolie, auf die Entstehung einer *CTEPH*. Ein Patient entwickelte, nachgewiesen per Rechtsherzkatheter, eine PH (1,1 %) [42]. Ribeiro (1999) untersuchte 78 Patienten für ein Jahr, nach stattgehabter Lungenembolie, auf die Entstehung einer PH. 34 von 78 Patienten (44 %) entwickelten einen auffälligen echokardiographischen Befund. Hierbei folgte jedoch keine invasive Sicherung [43]. Jerjes-Sanchez (2001) untersuchte 40 Patienten im Laufe von 7 Jahren nach echokardiographischen Auffälligkeiten. Keiner der Patienten zeigte auffällige Befunde [44]. Die kumulative Inzidenz einer symptomatischen *CTEPH* lag nach Pengo 2004 nach 6 Monaten bei 1,0 %, nach einem Jahr bei 3,1% und nach zwei Jahren bei 3,8 %. Nach zwei Jahren Follow-up traten keine weiteren Fälle auf [45]. Durch Becattini wurden 2006

259 Patienten nach einer ersten Lungenembolie untersucht. Nach durchschnittlich 46 Monaten ergab sich eine Inzidenz von 0,8 % mit zwei aus 259 Patienten [46]. Ebenfalls 2006, untersucht durch Miniati, erfüllten innerhalb von 12 Monaten 4 von 320 untersuchten Patienten (1,3 %) mit einer Lungenembolie die Kriterien einer *CTEPH* [47]. Nach Dentali zeigten 2009 9,0 % der Patienten in Gegenwart von Perfusionsdefekten Zeichen einer pulmonalen Hypertonie im Echokardiographie-Befund [48]. Eine weitere Studie nach Surie (2010) zeigt eine Inzidenz von drei aus 110, also 2,7 %, für die Zeit von 6 bis 9 Monaten nach Lungenembolie [49]. Die kumulative Inzidenz nach Klok (2010) lag für den Zeitraum von 118 bis 466 Tagen nach Lungenembolie bei 4 aus 866 Patienten, also 0,5 % [50]. Otero untersuchte 744 Patienten echokardiographisch für drei Jahre nach Lungenembolie. 8,3 % entwickelten einen systolischen pulmonalarteriellen Druck (sPAP) >50 mmHg [51]. 2012 untersuchte Korkmaz durchschnittlich 16,3 Monate nach einer Lungenembolie 325 Patienten. Hierbei entwickelten 4,6 % eine *CTEPH* [52]. Guerin untersuchte 2014 146 Patienten, 26 Monate nach einer Lungenembolie, 4,8 % hiervon entwickelten eine *CTEPH* [53]. Klok untersuchte 2016 772 Patienten durchschnittlich 1,5 Jahre nach Lungenembolie echokardiographisch, anschließend mit Rechtsherzkatheter und zeichnete eine Prävalenz von 2,8 % auf [54].

Tabelle 2: Übersicht Studien zu Inzidenz/Prävalenz der *CTEPH*.

Autor	Jahr	Nachgewiesen durch	Dauer	Ergebnis
Hall	1977	Rechtsherzkatheter	12 Monate	1,1 %
Ribeiro	1999	Echokardiographie	12 Monate	44,0 %
Jerjes-Sanchez	2001	Echokardiographie	7 Jahre	0,0 %
Pengo	2004	Rechtsherzkatheter	Zwei Jahre	3,8 %
Becattini	2006	Rechtsherzkatheter	46 Monate	0,8 %
Miniati	2006	Rechtsherzkatheter	2,1 Jahre	1,3 %
Dentali	2009	Echokardiographie	6-12 Monate	9,0 %
Surie	2010	Rechtsherzkatheter	6-9 Monate	2,7 %
Klok	2010	Rechtsherzkatheter	118- 466 Tage	0,5 %
Otero	2010	Echokardiographie	Drei Jahre	8,3 %
Korkmaz	2012	Rechtsherzkatheter	16,3 Monate	4,6 %
Guerin	2014	Rechtsherzkatheter	26 Monate	4,8 %
Klok	2016	Rechtsherzkatheter	1,5 Jahre	2,8 %

1.3.2. Pathophysiologie und Risikofaktoren der CTEPH

Als Hauptursache für die *chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie* wird die unvollständige Lyse einer Lungenembolie mit darauffolgender Umorganisation des Verschlussmaterials betrachtet [55]. Diskutiert werden als Ursachen hierfür rekurrende Embolien nach einer initial behandelten Lungenembolie, Embolien, die sich trotz antikoagulativer Therapie nicht lösen, oder auch In-situ-Thrombosen [56]. Die Embolien dienen lokalen Faktoren als Anlass für eine Umorganisation des Materials [57]. Dies führt zu einem Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR), einem Rechtsherzversagen und schließlich zum Tod [58]. Die Lungenembolie, begründet in einer tiefen Beinvenenthrombose, ist somit allgemein als ursächliches Ereignis einer CTEPH akzeptiert und beeinflusst dadurch stark Diagnose und Management der Krankheit [59]. Wiederholte Katheteruntersuchungen nach akuter Lungenembolie haben gezeigt, dass sich bei den meisten Patienten die rechtskardialen Drücke im Laufe von 10 bis 21 Tagen beinahe normalisieren [60].

Bis zu 60 % der CTEPH-Patienten weisen jedoch keine vorangegangene klinisch auffällige Lungenembolie auf [60]. Eine CTEPH scheint also nicht einfach das Ergebnis des Gefäßverschlusses durch eine Thromboembolie zu sein [61]. Die Mechanismen, welche dem unvollständigen Lösen einer Thromboembolie mit obstruktiven Residuen zu Grunde liegen, sind noch immer weitestgehend unklar [62]. Es gibt jedoch einen eindeutigen Unterschied zwischen Präparaten einer Thrombendarteriektomie bei einer CTEPH und einer solchen bei einer akuten Lungenembolie. Im Fall einer akuten Embolie findet man wenig organisierte rote Koagel. Im Fall einer CTEPH hingegen organisierteres, die Intima ersetzendes, fibröses Material (siehe Abbildung 1) [63].

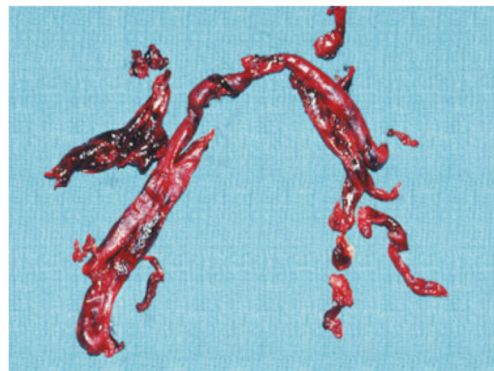


Abbildung 2: Präparat bei einer frischen Lungenembolie (rechts) bzw. einer CTEPH (links), gewonnen bei einer Pulmonal-Endarteriektomie (PEA) [63].

Der ungelöste Embolus beinhaltet ein Netz organisierten Fibrins. Im Gefäßwandgewebe findet ein durch glatte Muskelzellen charakterisiertes Remodeling statt. So proliferieren Aktin-positive Zellen in proximalen Abschnitten, während in distalen Abschnitten Neovaskularisationen stattfinden [64]. Eine sekundäre Folge in den nicht obstruierten Abschnitten ist also eine Shear-Stress induzierte Veränderung durch relative Hyperzirkulation [65]. Es stauen sich mitogene, inflammatorische und vasoreaktive Faktoren an. Viele dieser Faktoren können die Funktion des angrenzenden Endothels beeinflussen [66]. Es folgen eine Media-Hypertrophie, eine Proliferation der Intima sowie die Bildung mikrovaskulärer Thromben [67]. Auch Gerinnungs- und Fibrinolysestörungen haben ihre Auswirkung auf die Krankheitsentwicklung [68].

Die Kombination aus einem persistierenden makrovaskulären Verschluss, einer Arteriopathie der kleinen Gefäße und einer Vasokonstriktion führen also zu einer pulmonalen Hypertonie und daraus folgend zu einer rechtsventrikulären Überlastung, welche die eines alleinigen Verschlusses übersteigt [69].

Über die Risikofaktoren einer venösen Thromboembolie besteht weitestgehend Einigkeit. Sie beinhalten Homocysteinämie, Antithrombinmangel, Protein C- und Protein S-Mangel, eine Faktor-V-Leiden-Mutation, eine Faktor VIII-Erhöhung, orale Kontrazeption, ein Plasminogen-Mangel und Antikardiolipin-Antikörper [70]. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer *CTEPH* gehören einmal Faktoren bezüglich der Embolie selbst, darüber hinaus thrombotische und genetische Einflussfaktoren und auch Faktoren bedingt durch andere medizinische Einflüsse [71]. Als Risikofaktoren für die Embolie selbst gelten ein sPAP >50 mmHg bei Diagnosestellung einer akuten Lungenembolie, eine vorherige Lungenembolie und mehrere pulmonalvaskuläre Verschlüsse [71] sowie ein großer Gefäßverschluss, eine unprovoked Embolie und schließlich junges oder altes Alter [72].

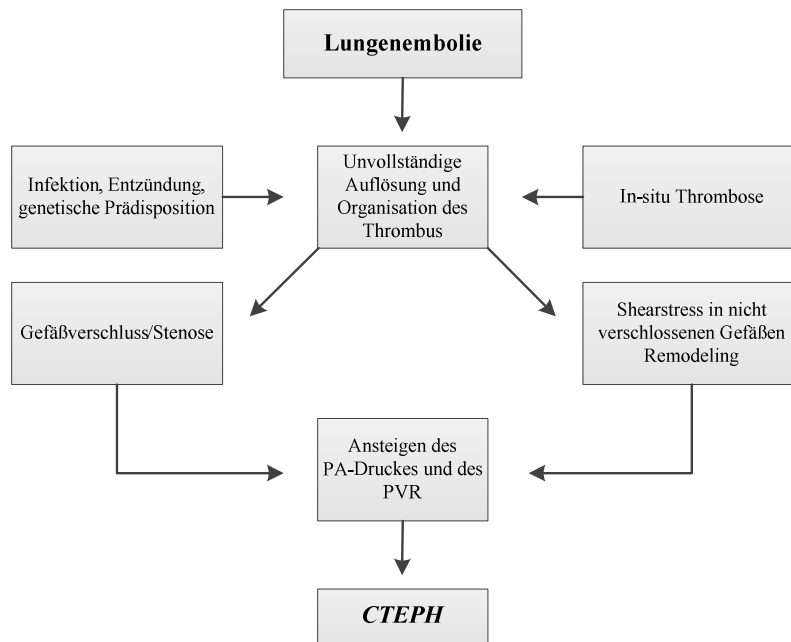


Abbildung 3: Schema der Pathophysiologie der *CTEPH* [73].

Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen venösen Thromboembolien, Antiphospholipid-Antikörpern, Lupus-Antikörpern und allen Blutgruppe außer Null [74]. Zudem wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen bestimmten Fibrinogen-Genotypen (Aa Thr312Ala) und an *CTEPH* erkrankten Patienten festgestellt [75]. Studien stellen auch einen Zusammenhang zwischen einer Splenektomie, einem Ventrikulo-Atrialen Shunt zur Hydrozephalus-Behandlung, einer chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, einer Osteomyelitis und der Entwicklung einer *CTEPH* her [76]. Nach Jais hatten 8,6 % aller *CTEPH*-Patienten eine Splenektomie, im Gegensatz dazu 2,5 % bei Patienten mit einer idiopathischen pulmonal arteriellen Hypertonie und 0,56 % bei anderen pulmonalen Geschehen [77]. Splenektomie, Ventrikulo-Atriale Shunts und infizierte Schrittmacher wurden in weiteren Studien als Risikofaktoren bestätigt. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen erreichten allerdings keine Signifikanz [78]. Ebenfalls untersucht wurde der Einfluss von Bakterien. Bondermann kommt zu dem Schluss, dass bakterielle Infektionen wahrscheinlich einen großen Einfluss auf die Fibrosierung des Thrombus und den Remodeling-Prozess haben. Untersucht wurde die Rolle von Staphylokokken (*S. aureus*, *S. epidermidis*) bei fehlender Thrombolyse und Entwicklung einer *CTEPH* [79].

1.3.3. Symptomatik und Klinik der CTEPH

Der Verdacht auf eine Lungenembolie wird in 90 % der Fälle durch das klinische Bild gelenkt. Hier spielen Dyspnoe, thorakaler Schmerz oder auch Synkopen, einzeln oder in Kombination, eine Rolle [80]. Das klinische Bild der CTEPH kann sich besonders bei Erkrankungsbeginn sehr unauffällig darstellen [81]. CTEPH-Patienten erleben nach der Lungenembolie typischerweise eine "Honeymoon-Phase", in der sie trotz einsetzender pulmonaler Hypertonie symptomfrei sind [82]. In Konsequenz wird die Krankheit oft erst diagnostiziert wenn sie schon weit fortgeschritten ist [83]. Das sich entwickelnde symptomatische Bild kommt zum einen durch eine Rechtsherzinsuffizienz, zum anderen durch eine systemisch relevante Insuffizienz zustande [84]. So kommt es zu Belastungsdyspnoe, Leistungsminderung, Thoraxschmerzen und Palpitationen. Auch Schwindel mit Synkopen, Appetitlosigkeit und Reizhusten, Beinödeme, Halsvenenstauung, ein gespaltenen zweiter Herzton, Aszites und parasternale pulssynchrone Hebungen können auftreten [84]. Das Maß der Dyspnoe und Belastungseinschränkung wird anhand der WHO-Klassifikation in 4 Gruppen eingeteilt [85].

1.3.4. Diagnostik der CTEPH

1.3.4.1. Basisdiagnostik

Zur Basis der Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie bzw. einer CTEPH zählen das Labor mit Bestimmung des Typ-B-Natriuretischen Peptids (NT-pBNP), EKG sowie die Lungenfunktion und Spiroergometrie in Verbindung mit Blutgasanalyse [86].

Das BNP ist erhöht bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz [87]. Die Bestimmung des BNP- bzw des NT-pBNP-Spiegels kann als Indiz für eine pulmonale Hypertonie nützlich sein. Allerdings sind die Werte nicht spezifisch für eine Rechtsherzinsuffizienz [88]. Normale BNP-Werte hingegen sind bei einer pulmonalen Hypertonie sehr unwahrscheinlich [89].

EKG-Veränderungen finden sich bei einer leichten pulmonalen Hypertonie in der Regel nur unter Belastung. Im Fall einer manifesten pulmonalen Hypertonie finden sich bei 83 % der untersuchten Patienten pathologische EKG-Befunde. Dazu zählen Zeichen einer Rechtsherzbelastung, also ein Rechts- oder auch überdrehter Rechtstyp, ein p-pulmonale,

ein tiefes S in den Ableitungen V5-V6, ein inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock, ST-Streckenveränderungen, meist in V2-V4 und horizontale ST-Senkungen in II, II und aVF [90; 91]. Mit einer Sensitivität von 55 % und einer Spezifität von 70 % eignet sich ein EKG allerdings nicht als Screening-Methode [89].

Die Lungenfunktion dient im Rahmen der basisdiagnostischen Abklärung dazu, in Kombination mit der arteriellen Blutgasanalyse Grunderkrankungen der Atemwege oder des Lungenparenchyms zu registrieren [89]. Die Lungenfunktion ergibt für die pulmonale Hypertonie üblicherweise einen unauffälligen Befund [91]. Es können bei der *CTEPH* aber leichte bis mittlere restriktive Ventilationsstörungen [92] oder geringe periphere Obstruktionen bestehen. Die Blutgasanalyse ergibt meist das Bild einer Hyperventilation mit erniedrigtem CO₂-Partialdruck (pCO₂). Der Sauerstoff-Partialdruck (pO₂) kann je nach Grad der pulmonalen Hypertonie unterschiedlich ausfallen, [91] sehr häufig findet man eine unterschiedlich ausgeprägte Hypoxämie [92]. Oft stellt sich eine leicht verminderte Diffusionskapazität ein. Ein normaler Wert schließt die Erkrankung aber nicht aus [92].

Die Spiroergometrie spielt eine Rolle bei der Einschätzung des Schweregrads der pulmonalen Hypertonie. Außerdem kann ein Eindruck über den Verlauf der Krankheit und eine mögliche Prognose gewonnen werden. Zusätzlich kann die Untersuchung auch Hinweise auf die Ätiologie geben. Ein typischer Spiroergometrie-Befund einer pulmonalen Hypertonie, auch einer *CTEPH*, beinhaltet eine verminderte Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung (peakVO₂), eine Verminderung des Anstiegs des Sauerstoffpulses unter Belastung (VO₂/HR) sowie ein Abfall des Quotienten aus Atemminutenvolumen (VE) und O₂ bzw. VE und CO₂, den sogenannten Atemäquivalenten. Hierdurch steigt die VE/O₂- bzw. VE/CO₂-Steigung steiler an [93]. Im Fall einer *CTEPH* kann auch eine erhöhte Totraumventilation registriert werden [92]. Zur Unterscheidung zwischen einer *CTEPH* und einer IPAH eignet sich der endtidale CO₂-Wert (P(et)CO₂). Der P(et)CO₂ fällt bei der *CTEPH* signifikant geringer aus als bei der IPAH, wohingegen sich die kapillären CO₂-Werte kaum unterscheiden [94].

1.3.4.2. Rechtsherzechokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie stellt eine entscheidende Untersuchung beim Nachweis einer pulmonalen Hypertonie dar. Von allen nicht-invasiven Untersuchungen

ist es die spezifischste und sensitivste Methode [93]. Die Standard-Blickebenen der zweidimensionalen Echokardiographie erhält man durch die parasternale, die apikale und die subcostale Position [95]. Die Doppler-Echokardiographie erlaubt eine Schätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (sPAP), da die „tricuspid regurgitation peak velocity“ (TRV), also die Geschwindigkeit des Insuffizienzflusses über der Trikuspidalklappe, und die „right ventricular outflow tract acceleration time“ (AT), also die Beschleunigung des Flusses über der rechtsventrikulären Ausflussbahn, linear positiv bzw. negativ mit dem sPAP korrelieren [96]. Der sPAP errechnet sich aus dem TRV anhand der modifizierten Bernoulli-Gleichung: $sPAP = 4 \cdot v_{\max}^2$. Auch der zentralvenöse Druck (ZVD) muss für den endgültigen Wert berücksichtigt werden [97]. Als erhöht anzunehmen ist ein in Ruhe gemessener TRV größer 2,8 m/s [98]. Durch den chronisch erhöhten Druck im rechten Ventrikel zeigen sich bei den meisten Patienten eine vergrößerte rechte Herzkammer, eine Rechtsherzhypertrophie und eine reduzierte rechtsventrikuläre systolische Funktion. Begleitet wird dies durch eine systolische Abflachung des Interventrikularseptums, eine zunehmende Dicke und ein abnormales Verhältnis zwischen dem Septum und der Hinterwand des linken Ventrikels. Der linke Ventrikel nimmt eine D-Form an, wobei sowohl das diastolische, als auch das systolische Volumen abnehmen. Auch Ergüsse und Mitralklappenprolapse werden beschrieben [96]. Die Vena cava inferior zeigt sich erweitert mit fehlendem Kollaps bei Inspiration [91]. Es können durch Beurteilung der linken Herzkammern auch Hinweise auf eine mögliche Ursache des Hochdrucks gewonnen werden [99]. Die Präzision der Echokardiographie ist noch etwas strittig. Studien belegen eine Ungenauigkeit (definiert als eine Abweichung von mehr als 10 mmHg von der invasiven Messung) in 48 % der Fälle. Über- und Unterschätzung des Druckwertes trat mit einer jeweils ähnlichen Häufigkeit auf [100]. Bei fortgeschrittenen Lungenerkrankungen kann es in bis zu 50 % der Fälle zu falsch positiven Befunden kommen [93].

1.3.4.3. Rechtsherzkatheter

Zur definitiven Sicherung der Diagnose einer pulmonalen Hypertonie dient die Rechtsherzkatheter-Untersuchung als Goldstandard [101]. Man spricht von einer pulmonalen Hypertonie ab einem invasiv gemessenen mPAP ≥ 25 mmHg in Ruhe [27]. Nach Kovacs et al. liegt der mPAP bei Gesunden in Ruhe bei $14 (\pm 3,3)$ mmHg [102].

Werte zwischen 21 und 24 mmHg sind bezüglich ihrer Signifikanz momentan noch schwer einzuordnen [103].

Die Möglichkeiten einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung bestehen darin, das Ausmaß der Hypertonie durch direkte Messung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks festzustellen und durch die indirekte Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks eine linksatriale Druckerhöhung zu registrieren [101]. Daneben ist der Rechtsherzkatheter dafür entscheidend, zuverlässige Messwerte des Herzzeitvolumens (HZV, CO) und durch Berechnungen den pulmonalvaskulären Widerstand zu erhalten [104]. Insgesamt handelt es sich bei der Rechtsherzkatheter-Untersuchung mit einer Mortalität von 0,055 % um eine verhältnismäßig sichere Untersuchung [105]. Häufige Komplikationen der Untersuchung sind Synkopen, Rhythmusstörungen und Hämatombildungen. Extrem seltene Komplikationen bei der Katheteranlage sind zum einen eine Luftembolie oder eine Embolie durch den Katheter selbst, ein Hämato- oder Pneumothorax und eine arterielle Punktion, Läsionen des Ductus thoracicus, des Nervus phrenicus oder des Plexus brachialis oder eine Ruptur der Pulmonal-Arterie [106].

1.3.4.4. Bildgebende Verfahren

1.3.4.4.1. Ventilations-Perfusionsszintigraphie

Zur Feststellung eines der *CTEPH* entsprechenden Korrelats ist die Ventilations-Perfusionsszintigraphie das wichtigste bildgebend-diagnostische Mittel [107]. Das Kriterium zur Diagnosestellung einer *CTEPH* mittels einer V/Q ist mindestens ein großer Perfusionsdefekt nach drei Monaten effektiver Antikoagulation [107]. Bei Embolien innerhalb eines bronchopulmonalen Segments bleibt die Ventilation in der Regel bestehen. Das entstehende Bild einer normalen Ventilation bei fehlender Perfusion wird als Ventilations-Perfusions-Mismatch bezeichnet [108]. Worsely bestimmte für die V/Q bezüglich der *CTEPH* eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 86,0 %, [109] Tunario eine Sensitivität von 96,0-97,4 % und eine Spezifität von 90,0-95,0 % [110]. Ein normales Szintigraphie-Ergebnis hingegen schließt eine *CTEPH* mit einem negativ-prädiktiven Wert von 97 % quasi aus [110]. Allerdings können auch andere Bedingungen, wie z.B. ein pulmonalvenöser Verschluss, eine pulmonalkapilläre Hämangiomatose, Sarkome oder eine fibrosierende Mediastinitis ein ähnliches Bild zeigen [110]. Bei nicht-thromboembolischen Formen der pulmonalen Hypertonie zeichnet sich in der Regel ein

Bild mit inhomogenen, fleckigen Perfusionsabnormalitäten, die typischerweise nicht lobulär oder segmental begrenzt sind ab [107]. Die diagnostische Genauigkeit entspricht bei der planaren V/Q-Szintigraphie etwa der des Multidetektor-CT (MDCT), die SPECT-Szintigraphie bietet hingegen eine höhere Genauigkeit [111]. Die SPECT-Szintigraphie stellt für Perfusionsszintigramme also die Modalität der Wahl dar [111]. Lange galt die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie auch als der Standard zur Diagnose einer Lungenembolie, [112] wurde aber durch die CT-Angiographie abgelöst [113].

1.3.4.4.2. Computertomographie

Für die Diagnosestellung einer akuten Lungenembolie spielt die Computertomographie seit der Einführung der MDCT die führende Rolle [113]. Im Fall der *CTEPH*-Diagnostik erreicht die CT-Angiographie (CTA) inzwischen jedoch eine ähnliche Qualität [114].

Die Sensitivität der Computertomographie für die Erkennung einer *CTEPH* liegt zwischen 94,1 % und 99 %, die Spezifität zwischen 51,3 % und 94,8 % [110; 115; 116]. Durch CTA und High Resolution CT (HRCT) können vaskuläre und parenchymale Zeichen beurteilt werden. Die Gefäßzeichen schließen einmal vollständige oder teilweise Verschlüsse, exzentrische oder kalzifizierte Thromben, Netze und poststenotische Dilatationen ein. Zusätzlich lassen sich auch Zeichen einer pulmonalen Hypertonie wie zum Beispiel Erweiterung der Pulmonalarterien, atherosklerotischen Kalzifikationen, gewundenen Gefäße, Erweiterung und Hypertrophie des rechten Ventrikels und Erweiterung der bronchialen und nichtbronchialen systemischen Arterien erkennen. Die parenchymalen Zeichen beinhalten Narben, ein mosaikartiges Perfusionsmuster, fokale milchglasähnliche Verschattungen und bronchiale Abnormalitäten, wie zum Beispiel eine Dilatation der Bronchien auf segmentaler und subsegmentaler Ebene im Bereich verschlossener Arterien [117]. Die parenchymalen CT-Befunde sind bei *CTEPH*-Patienten in der Regel unspezifisch, aber oft hilfreich bei der Diagnose-Findung [118].

1.3.4.4.3. Magnetresonanztomographie

Die MRT-Untersuchung stellt als Diagnoseinstrument für eine *CTEPH* durchaus eine Alternative zu der CT-Angiographie, der Angiographie und der Szintigraphie dar, erreicht aber noch nicht dieselbe Detailauflösung [119]. Die MRT-Techniken beinhalten die 2D-

oder 3D "contrast enhanced MR-Angiographie (CEMRA)", Perfusions-MRT [120] und Phase-contrast-MRT [121]. Nikolaou bestimmte für die MRT-Untersuchung zur Diagnosestellung einer *CTEPH* eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 93 % [122]. Da keine Strahlung emittiert wird, ist die Technik besonders für junge Patienten und Patienten mit wiederholten Untersuchungen geeignet [123]. Das Perfusions-MRT zeigt in Bezug auf die Beurteilung eines therapeutischen Effekts bei inoperablen Patienten gleiche bis bessere Ergebnisse als eine CT-Untersuchung (MDCT) oder eine MR-Angiographie [124]. Aktuell jedoch reichen weder CT-Angiographie noch MR-Angiographie allein zur präzisen Lokalisation thromboembolischer Verschlüsse bei einer *CTEPH* und somit dem präoperativen Work-up aus [125].

1.3.4.4. Angiographie

Die Pulmonalis-Angiographie bildete Jahre lang den Standard zur Diagnose einer *CTEPH* [123]. Durch die Darstellung von Gefäßverschlüssen und intravaskulären Netzen kann die Angiographie die Diagnose bestätigen und auch eine Operationsindikation bieten [126]. Die Pulmonalis-Angiographie stellt nach wie vor das diagnostische Mittel der Wahl zum präoperativen Work-up, der Darstellung der Obstruktion und Bestimmung der Zugänglichkeit dar [127]. Hierbei spielt die Durchführung einer Angiographie mit der Gewinnung hämodynamischer Daten eine entscheidende Rolle [128]. Bei der Durchführung einer Angiographie sollten von jeder Lungenhälfte jeweils zwei Aufnahmen gemacht werden, um die Anatomie der Lungengefäße für die Operationsplanung ausreichend detailliert darzustellen [123].

1.3.5. Therapie der *CTEPH*

Im Laufe der letzten 20 Jahre hat sich für die *CTEPH* die Pulmonal-Endarteriektomie (PEA) zur Therapie der Wahl entwickelt [129]. Das "American College of Chest Physicians" schlägt eine PEA vor bei *CTEPH*-Patienten mit folgenden Voraussetzungen: 1) NYHA Klasse III oder IV, 2) einen präoperativen PVR von $>300 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$, 3) eine operativ zugängliche Lokalisation (d.h. in den Haupt- Lobär- oder Segmentalästen der Pulmonalarterie) und 4) keine signifikanten Komorbiditäten [130]. Nach Pepke-Zaba (2011) liegt die Zahl inoperabler Patienten bei 36,6 % [131]. Der Ablauf des operativen

Eingriffs orientiert sich an dem im Jahr 2000 in San Diego festgelegten Vorgehen [132]. Die Operation ist sehr aufwendig; sie beinhaltet eine mediane Sternotomie, einen kardiopulmonalen Bypass, [133] sowie einen sogenannten "tiefen hypothermischen circulatorischen Arrest" (DHCA) von 20 Minuten [134]. Weltweit gibt es lediglich 15-20 Zentren für die Durchführung einer PEA [135].

Medikamentös sollten *CTEPH*-Patienten lebenslang mit einem Ziel-INR von zwei bis drei antikoaguliert werden [136]. Die zusätzliche medikamentöse Therapie, also jegliche Therapie in Ergänzung zur Antikoagulation, wird bei inoperablen Patienten oder jenen, die selbst nach erfolgter PEA an persistierender pulmonaler Hypertonie leiden in Erwägung gezogen [137]. Der Effekt medikamentöser Therapien wurde in zahlreichen Studien für verschiedene Medikamente untersucht: Der Effekt in Form einer Reduktion der PVR lag unter Sildenafil zwischen -12 % [138] und -30 % Ghofrani [139], für Riociguat (PO) bei -31 % [140] und -33 % unter Bosentan [141]. Riociguat ist seit 2013 für die Therapie der *CTEPH* zugelassen [142].

1.4. Fragestellung der Arbeit

Die Entwicklung einer *CTEPH* stellt eine der relevantesten Folgen einer Lungenembolie dar. Die Krankheit geht mit einer schlechten Prognose einher. Sie bietet aber auch die Möglichkeit, bei einem Teil der Patienten, bei rechtzeitiger Detektion der Erkrankung, eine Pulmonal-Endarteriektomie durchzuführen. In diesem Kontext stellt sich die Frage nach der Relevanz und der Möglichkeit eines *CTEPH*-Screenings nach stattgehabter Lungenembolie. Diese Arbeit beschäftigt sich daher mit den folgenden Fragen:

- Wie hoch ist der Anteil der Patienten die im Kurz- und auch im Langzeitverlauf nach einer Lungenembolie eine *CTEPH* entwickeln?
- Welche Charakteristika bzw. basisdiagnostischen, nicht-invasiv zu erhebenden Parameter zeigen bei *CTEPH*-Patienten Auffälligkeiten?
- Lässt sich anhand dieser ermittelten basisdiagnostischen Parameter in Verbindung mit den bestimmten Patientencharakteristika ein Profil zum Screening für eine *CTEPH* erstellen

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Ausgewählt wurden Patienten die sich im Zeitraum zwischen Dezember 2003 und März 2005 in der Gerinnungsambulanz des Universitätsklinikums Gießen vorgestellt hatten.

Weiterhin eingeschlossen wurden diejenigen Patienten die zum einen die anamnestiche Angabe einer Lungenembolie und zudem eine mindestens dreimonatige orale Antikoagulation aufweisen konnten [19]. Außerdem waren das Erscheinen der Patienten, sowie das Einverständnis für die Durchführung weiterer Untersuchungen notwendig.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschluss:	<ul style="list-style-type: none">- eine oder mehrere Lungenembolien- mindestens dreimonatige orale Antikoagulation¹- Einverständnis für Untersuchungen
Ausschluss:	<ul style="list-style-type: none">- akute kardiorespiratorische Erkrankung- bekannte Komorbiditäten entsprechend der Venedig-Klassifikation²

¹ oAK mit Warfarin.

² Venedig-Klassifikation als 2004 aktuelle und gültige Ätiologie-geordnete Klassifikation der pulmonalen Hypertonie: Gruppe 1: Pulmonalarterielle Hypertonie, Gruppe 2: Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens, Gruppe 3: Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen der Lunge und/oder Hypoxie, Gruppe 4: *CTEPH*, Gruppe 5: Sonstige Grunderkrankungen entsprechend der Venedig Gruppe 5 [29].

Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein einer Komorbidität ursächlich für die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie, entsprechend der 2004 gültigen Venedig-Klassifikation, sowie das Vorhandensein einer akuten kardiorespiratorischen Erkrankung (siehe Tabelle 3).

Die Patienten wurden, nachdem sie sich im entsprechenden Zeitraum in der Gerinnungsambulanz vorgestellt hatten angeschrieben und zu weiteren Untersuchungen eingeladen. Der Ein- und Ausschluss für den weiteren Verlauf erfolgte entsprechend der festgelegten Kriterien (2.1).

2.2. Untersuchungsablauf

Der Ablauf zur Sicherung der Diagnose orientierte sich an den Empfehlungen der im entsprechenden Jahr aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology und European Respiratory Society (2004 bzw. 2009) [143; 144] sowie den Europäischen Leitlinien (2009) [34].

Die Untersuchungen wurden in der Ambulanz für pulmonale Hypertonie der Medizinischen Klinik II-, die Szintigraphie-Untersuchung in der nuklearmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums Gießen durchgeführt.

Zu Beginn wurden eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt. Weiter wurden die Patienten nicht-invasiv untersucht: Dabei wurde neben einer NT-pBNP-Bestimmung, einer Lungenfunktion und einer Spiroergometrie-Untersuchung eine Echokardiographie in Ruhe sowie unter Belastung durchgeführt. Im Fall einer unauffälligen Spiroergometrie wurde zusätzlich eine Echokardiographie unter Hypoxie durchgeführt. Zusätzlich wurde das Vorhandensein möglicher Perfusionsdefekte der Lungengefäße in Folge thromboembolischer Ereignisse ermittelt. Dazu wurde bei den Patienten durch die Abteilung für Nuklearmedizin eine Ventilations-Perfusionsszintigraphie durchgeführt. Schlussendlich wurde allen Patienten mit positivem Szintigraphie-Ergebnis und auffälligen Ergebnissen der nicht-invasiven Untersuchungen die weitere Abklärung mittels Rechtsherzkatheter bzw. Pulmonal Arterien-Spiroergometrie (PA-Spiroergometrie) empfohlen.

8 Jahre darauf, zwischen Februar 2012 und April 2012, wurden alle Patienten erneut kontaktiert. Hierbei wurde erneut eine gründliche Anamnese durchgeführt. Alle symptomatisch auffälligen Patienten, mit auffälligem szintigraphischem Befund, wurden zwischen September 2012 bis Januar 2013 erneut eingeladen und nicht-invasiv untersucht. Hierbei wurden ebenfalls eine Lungenfunktion, eine Spiroergometrie, sowie eine Echokardiographie-Untersuchung durchgeführt. Allen auffälligen Patienten wurde eine weitere Abklärung mittels Rechtsherzkatheter empfohlen.

2.3. Datenerhebung

2.3.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei allen Patienten wurde 2004 im Rahmen der Untersuchungen in der Ambulanz für pulmonale Hypertonie eine ausführliche Anamnese durchgeführt. Hierbei wurden auch

die Details zur stattgehabten Lungenembolie, inklusive Familienanamnese und Antikoagulation, erfragt. Zudem wurde nach Zigaretten-Konsum und sportlicher Aktivität gefragt. Zusätzlich wurden die Patienten körperlich untersucht, auch mit Bestimmung des Bodymass-Index (BMI).

2012 wurden sämtliche Patienten erneut kontaktiert. Hierbei wurden folgende Punkte erfragt:

- *Erneute Lungenembolie seit 2004*
- *Symptomatik*: Dyspnoe, Palpitationen/Herzrasen, Schwindel/Synkopen, Ödeme, rasche Ermüdung, thorakaler Druck [80].

Die Einschränkung wurde, anhand der WHO-Klassifikation genau eingeteilt.

Dyspnoe in Ruhe, schwerste Einschränkung (WHO IV), Dyspnoe bei leichter Belastung, höhergradige Einschränkung (WHO III), Dyspnoe bei schwerer Belastung, leichte Einschränkung (WHO II), keine Dyspnoe, keine Einschränkung (WHO I) [85].

- *Änderungen/ Verlauf der Symptomatik*

Als auffällig wurden alle Patienten gewertet, die eine Einschränkung von mindestens WHO III oder mindestens zwei PH-typischen Symptomen angegeben haben.

2.3.2. Ventilations-Perfusionsszintigraphie

Die Ventilations-Perfusionsszintigraphie (V/Q) wurde von der nuklearmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums Gießen durchgeführt.

Die Szintigraphie wurde in Single Photon Emission Computertomographie-Technik (SPECT) durchgeführt. Zur Perfusionsszintigraphie wurde ein Radionuklid intravenös, zur Ventilationsszintigraphie ein Nuklid inhalativ verabreicht. Als Radionuklide wurden zur Perfusionsszintigraphie Tc99m-Pulmocis intravenös verwendet, zur Inhalationsszintigraphie Tc99m-DTPA inhalativ. Beide Nuklide emittierten Gamma-Strahlung. Diese Strahlung wurde von einer integrierten Kamera registriert. Somit konnten Dysharmonien zwischen ventilierten Lungenarealen und perfundierten Arealen, sogenannte „Mismatches“, festgestellt werden.

Sobald es nicht stimmige Bereiche gab bzw. ein großes Gefäß verschlossen war galt dies als für eine *CTEPH* verdächtig [107].

2.3.3. Labor (NT-pBNP) und Blutgasanalyse

Zur Bestimmung des NT-pBNP-Spiegels wurde den Patienten durch das Pflegepersonal der Ambulanz venöses Blut entnommen. Zur Punktion wurden 21G-Butterfly Kanülen, zur Blutentnahme Serum-Gel-S-Monovetten von Sarstedt verwendet. Als Cut-off Wert für ein auffälliges NT-proBNP galt 125 pg/ml [145].

Die Blutgasanalyse wurde mittels dem Ohrläppchen entnommenem Kapillarblut durchgeführt. Hierfür wurden 21G-Safety Lanzetten von Sarstedt verwendet. Das Blut wurde in mit Heparin beschichteten Kapillaren vom Typ „safeclinitubes“ von Radiometer, gesammelt. Schließlich wurde das Blut durch ein Blutgasanalysegerät vom Typ „ABL5“ von Radiometer Copenhagen ausgewertet. Bestimmt wurden der Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxid-Partialdruck. Als auffällig wurde ein pO₂ von 100-Alter/3 mmHg gewertet [146].

2.3.4. Lungenfunktion

Die Lungenfunktionsprüfung fand mithilfe eines Ganzkörperplethysmographen vom Typ „Master Screen Body“ der Firma Jaeger statt. Die Eichung wurde wie die Messung von den Mitarbeitern der Ambulanz für pulmonale Hypertonie durchgeführt. Bei den Untersuchungen wurden neben spirometrischen Daten auch der Atemwegswiderstand (Res), das Residualvolumen (RV) und die totale Lungenkapazität (TLC) bestimmt. Spirometrisch wurden unter anderem das Atemzugvolumen (AZV), das in- und expiratorische Reservevolumen (IRV, ERV), die Vitalkapazität (VC) und die Einsekundenkapazität (FEV1) bestimmt. Zusätzlich wurde der Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskoeffizient (DLCO), korrigiert nach Hämoglobin-Konzentration, im Single Breath-Verfahren bestimmt [147].

Als auffällig wurde eine Lungenfunktion mit einem FEV1/VC < lower limit of normal (LLN) für eine obstruktive Ventilationsstörung bzw. TLC < lower limit of normal (LLN) für eine restriktive Ventilationsstörung gewertet [148].

2.3.5. Spiroergometrie

Das Gerät setzte sich zusammen aus dem Fahrradergometer vom Typ „ergometrics 900“ der Firma ergo-line GmbH und dem Spirometer vom Typ „Vmax 229“ der Firma Sensor-Medics. Das Spirometer wurde täglich durch das Ambulanzpersonal geeicht. Bei der Spiroergometrie wurde eine Spirometrie, ergänzt durch EKG, Blutdruck und Blutgasanalyse durchgeführt. Die Spirometrie wurde mit einem Mundstück durchgeführt. Die Blutdruckmessung wurde nach Riva-Rocci, durch Kompression des Oberarms und Auskultation der Ellenbeuge durchgeführt. Neben den direkt bestimmten Primärparametern (AMV, VO₂, VCO₂, P(etCO₂), RR, HF, pO₂, SO₂, Leistung) wurden daraus ebenfalls Sekundärparameter (EQCO₂, EQO₂, O₂-Puls, peakVO₂, AaDO₂) errechnet. Insgesamt wurden also ventilatorische, kardiale und metabolische Leistungen gemessen. Die Parameter wurden in Ruhe, bei maximaler Belastung und während der Erholungsphase gemessen. Der Ablauf der Untersuchung gliederte sich dementsprechend in eine Ruhe-, eine Belastungs- und eine Entspannungsphase. Nach zwei Minuten Ruhe wurden die Patienten aufgefordert, zwischen 50-60 Umdrehungen pro Minute zu treten. Alle zwei Minuten stieg der Widerstand den das Ergometer aufbaute. Die Patienten begannen mit einer Leistung von ca. 30 Watt zu treten, wobei alle zwei Minuten die getretene Leistung um 30 Watt stieg. Die Untersuchung wurde entweder durch die Patienten selbst oder durch den Untersucher beendet. Die Patienten konnten nach subjektiven Kriterien wie Luftnot oder peripherer Erschöpfung abbrechen. Der Untersucher musste nach objektiven Abbruchkriterien ein mögliches Ende beurteilen. Hierzu zählten Rhythmusstörungen, Angina Pectoris, Ischämiezeichen im EKG, respiratorische Insuffizienz, ein mangelnder Blutdruckanstieg bzw. Blutdruckabfall oder auch eine hypertensive Blutdruckregulation. Die Parameter wurden bei Abbruch, also dem Zeitpunkt maximaler Belastung, gemessen. Danach schloss sich eine achtminütige Erholungszeit an, wobei nach einer, drei, 5 und 8 Minuten alle Werte erneut gemessen wurden. In Bezug auf die peakVO₂ wurde <85 % des Sollwerts als erniedrigt gewertet [149].

2.3.6. Echokardiographie

Die Untersuchung wurde ebenfalls in der Ambulanz für pulmonale Hypertonie durchgeführt. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) wurde mit einem Gerät vom Typ „SSD 4000 Aloka Vivid I“ von GE Germany, durchgeführt.

Die Echokardiographie-Untersuchung ermöglichte eine Abschätzung des pulmonal-arteriellen Drucks in Kombination mit Beurteilung der Hämodynamik und Funktion des rechten Ventrikels und Vorhofs [150]. Als Maß für die abgeschätzte Höhe des pulmonalarteriellen Drucks wurde die Tricuspid Valve Regurgitation Velocity (TRV) verwendet. Hierbei wurde die bei Insuffizienz der Triskupidalklappe entstehende Geschwindigkeit des transvalvulären Jets bestimmt. Aus dieser Geschwindigkeit wurde nach Bernoulli ein Schätzwert für den pulmonalarteriellen Druck berechnet: $p = v_{\max}^2 \times 4$. Für die endgültige Berechnung musste jedoch der Zentrale Venendruck (ZVD) mit in Betracht gezogen werden. Hierfür wurde der dem ZVD entsprechenden rechtsatriale enddiastolische Druck gemessen [97]. Zusätzlich wurden die TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) und der Tei-Index bestimmt. Die TAPSE beschreibt das Bewegungsausmaß des Trikuspidklappenrings von der Enddiastole bis zur Endsystole und kann die rechtsventrikuläre Funktion beschreiben [150]. Der Tei-Index ist ein die globale systolische und diastolische Funktion beschreibender Parameter. Er errechnet sich aus der Zeitdifferenz zwischen Öffnung und Schluss der Mitralklappe- (ZDM) und der linksventrikulären Auswurfzeit (LVET) $((ZDM - LEVT) / LVET)$ [151].

Zur Beginn wurden die Patienten echokardiographisch in Ruhe untersucht. Sie lagen hierfür auf dem Rücken bzw. in halblinksseitenlage. Im Anschluss wurden die Patienten unter Provokation untersucht. Zum einen wurde hierzu eine Echokardiographie unter körperlicher Belastung durchgeführt. Hierfür wurde die Spiroergometrie- Untersuchung genutzt (siehe 2.3.5). Die Werte wurden unter maximaler Belastung gemessen. Aufgrund der Bewegungsartefakte waren lediglich die Messung der TAPSE sowie des sPAP möglich. Nach unauffälliger Spiroergometrie wurden die Patienten zudem unter Hypoxie untersucht. Die Untersuchung basiert auf dem Prinzip der hypoxisch-pulmonalen Vasokonstriktion (HPV) oder Euler-Lilijestrand-Mechanismus [152; 153; 154]. Hierzu wurden Patienten 120 Minuten unter hypoxischen Bedingungen beatmet, wobei nach 10, 30, 60, 90 und 120 Minuten sämtliche Parameter gemessen wurden. Während der Messung inhalierten die Patienten via Gesichtsmaske eine Sauerstoff-Stickstoff-

Mischung mit einem Sauerstoffanteil (FiO₂) von 12,5 %, ohne CO₂-Rückatmung. Während der gesamten Messung wurde die periphere Sauerstoffsättigung gemessen, welche nicht unter 80 % fallen durfte. Der Cut-off Wert lag bei einem TRV von 2,8 m/s (31 mmHg) in Ruhe [155] und 3,08 m/s (43 mmHg) unter Belastung und Hypoxie [156].

2.3.7. Rechtsherzkatheter und PA-Spiroergometrie

Im Fall auffälliger Voruntersuchungen auf Basis auffälliger Szintigraphie-Ergebnisse wurden die Patienten invasiv untersucht. Hierbei kamen zwei Methoden zum Einsatz: Zum einen ein klassischer Rechtsherzkatheter, zum anderen eine Pulmonal Arterien-Spiroergometrie.

In beiden Fällen wurden die Patienten 24 Stunden vor Untersuchungsbeginn über den Ablauf der Untersuchung und mögliche Risiken und Komplikationen aufgeklärt. Daraufhin gaben die Patienten ihr schriftliches Einverständnis. Die Anlage des Katheters erfolgte nach Lokalanästhesie in Seldinger Technik. Als zu punktierendes Gefäß wurde die Vena jugularis interna gewählt. Die Punktion wurde bei widrigen Bedingungen unter sonographischer Kontrolle durchgeführt. Bei der klassischen Rechtsherzkatheter-Untersuchung wurde ein Swan-Ganz-Katheter von Edwards Lifesciences verwendet. Mit diesem dreilumigen Katheter war die Möglichkeit gegeben, neben der direkten PA-Druckmessung, der ZVD (CVP)-Messung, der HZV (CO)-Messung via Thermodilutionsverfahren, auch den PAWP nach Verschluss eines PA-Astes mittels eines Cuff zu messen. Nach erfolgter Katheteranlage- und platzierung wurden nach kurzer Ruhezeit zwei Basismessungen durchgeführt. Bei unauffälligem Druckwert wurde untersucht, ob unter Belastung eine Druckerhöhung zu provozieren ist. Hierfür wurde ein Bettfahrrad vom Typ „moto med viva2“ der Firma Reck verwendet. Im Unterschied zur Katheteranlage beim klassischen RHK fand die PA-Spiroergometrie direkt auf dem Spiroergometer statt (s. 2.3.5.). Verwendet wurde hier ein Katheter vom Typ „Corodyn P1“ der Firma Braun. Die Anlage verlief nach demselben Prinzip wie bei der Anlage des regulären Rechtsherzkatheters. Allerdings handelte es sich bei dem PA- Spiroergometrie-Katheter, im Gegensatz zum Swan-Ganz-Katheter, um einen zweilumigen Katheter. Damit waren sowohl die direkte Messung des Druckes wie auch der Verschluss des Gefäßes mittels Cuff möglich, so dass der PAWP gemessen werden konnte. Allerdings war die HZV-Messung via Thermodilution mit dem zweilumigen Katheter nicht möglich

Beide Methoden ermöglichten also die direkte Messung des Drucks (mPAP) und des postkapillären Drucks (PAWP). Der gemessene PAWP musste, zum Ausschluss eines postkapillären Ursprungs, unter 15 mmHg liegen. Zusätzlich zu den primär gemessenen Werten konnten daraus folgend weitere Werte wie der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) und der systemische Gefäßwiderstand (SVR) berechnet werden. [157]

Der Cut-off Wert der direkten Druckmessung lag bei einem mPAP von ≥ 25 mmHg in Ruhe [144], entsprechend einer manifesten pulmonalen Hypertonie. Der Cut-off Wert für eine latente pulmonale Hypertonie bei einem mPAP von ≥ 30 mmHg bei Belastung [143]. Die latente pulmonale Hypertonie wurde für eine bessere Vergleichbarkeit, obwohl nicht mehr angewandt, auch 2012 bestimmt.

2.4. Datenverarbeitung- und auswertung

Die Ordnung und deskriptive Beschreibung der Daten wurde mittels Microsoft Excel 2013 durchgeführt. Die auffälligen Patienten wurden 2004, 2012 und insgesamt anhand des Prävalenzratios, also der Wahrscheinlichkeit für eine Person zu einem bestimmten Zeitpunkt erkrankt zu sein, ins Verhältnis gesetzt [158]. Nach Bestimmung der Prävalenz wurden die Patienten bezüglich ihrer Baseline-Charakteristika bzw. nicht-invasiv-diagnostischen Baseline-Parameter verglichen. Zum Vergleich der Parameter wurden ein unverbundener t-Test und ein Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewandt. Die Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Test überprüft. Die statistische Auswertung fand mithilfe der Software „R“, Version 3.0.0. von „The R Foundation for Statistical Computing“ statt.

Die Daten werden entweder als absoluter Wert mit in Klammern folgendem relativen Wert AW (RW %) oder als Mittelwert mit folgender Standardabweichung MW \pm SD angegeben. Signifikante Werte sind mit einem Stern (*) markiert.

3. Ergebnisse

Aus einer Gruppe von 253 Patienten verblieben nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien 93 Patienten. Diese wurden 2004 nicht-invasiv untersucht, erhielten eine Ventilations-Perfusionsszintigraphie sowie, bei auffälligen Untersuchungen, eine invasive Sicherung der pulmonalen Hypertonie. 2012 erfolgte ein Follow-up. Dafür wurden 32 Patienten, die sich symptomatisch auffällig zeigten, erneut einbestellt und nicht-invasiv untersucht. Die hierbei auffälligen Patienten erhielten eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung zur invasiven Sicherung.

Keiner der 93 Patienten verstarb im Verlauf des Untersuchungszeitraums zwischen 2004 und 2012.

3.1. Ergebnisse der Untersuchungen 2004

3.1.1. Baseline-Parameter

Die Patienten wurden zu Beginn anamnestiziert und körperlich untersucht. 61 der 93 Patienten (65,6 %) waren weiblich. Bei den Untersuchungen 2004 waren sie durchschnittlich $47,77 \pm 13,65$ Jahre alt. Alle untersuchten Patienten erlitten im Laufe ihres Lebens mindestens eine Lungenembolie. Durchschnittlich hatten die Patienten $1,23 \pm 0,57$ Lungenembolien. 79 Patienten erlitten eine-, 11 Patienten zwei- und drei Patienten drei oder mehr Lungenembolien. Zum Zeitpunkt der ersten Embolie waren sie durchschnittlich $38,61 \pm 13,84$ Jahre, zum Zeitpunkt der zweiten Embolie $47,82 \pm 12,61$ Jahre alt. Alle Patienten erhielten eine mindestens dreimonatige orale Antikoagulation. Zum Zeitpunkt der Untersuchung 2004 waren es durchschnittlich $20,81 \pm 33,19$ Monate.

45 der 93 Patienten wiesen eine positive Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse auf, 32 hiervon bei erstgradig Verwandten. 43 der Patienten waren Raucher. Durchschnittlich ergab sich ein Konsum von $8,12 \pm 14,37$ packyears. Der BMI lag durchschnittlich bei $27,57 \pm 5,40$ kg/m², die WHO- Stufe im Durchschnitt bei $2,41 \pm 0,74$.

Die Patienten wiesen einen durchschnittlichen Blutdruck in Ruhe von $140,01 \pm 17,91$ mmHg zu $81,82 \pm 11,59$ mmHg auf. Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug $72,92 \pm 11,95$ 1/min.

Tabelle 4: Baseline-Parameter.

1: Alter 2004, 2: FA: [negativ (0), positiv Verwandtschaft 2° (1), positiv für Verwandtschaft 1° (2)]

		<i>alle</i> <i>n=93</i>
Geschlecht	[weiblich]	61 (65,6%)
Alter ¹	[Jahre]	47,77 ± 13,65
Rauchen	[py]	8,12 ± 14,37
Familienanamnese ²		1,14 ± 2,25
WHO-Stufe		2,41 ± 0,74
Anzahl LE		1,23 ± 0,57
Alter bei (erster) LE	[Jahre]	38,61 ± 13,84
BMI	[kg/m ²]	27,57 ± 5,40
Dauer oAK	[Monate]	20,81 ± 33,19
Blutdruck sys. (Ruhe)	[mmHg]	140,01 ± 17,91
Blutdruck dia. (Ruhe)	[mmHg]	81,82 ± 11,59
Herzfrequenz (Ruhe)	[1/min]	72,92 ± 11,95

3.1.1. Ergebnisse der Ventilations-Perfusionsszintigraphie

Die Patienten wurden mittels Ventilations-Perfusionsszintigraphie auf das Vorhandensein möglicher Perfusionsdefekte bzw. Perfusions-Ventilations-Mismatches untersucht. Bei zwei Patienten konnte aufgrund eines technischen Defektes keine Ventilationsszintigraphie durchgeführt werden. Bei beiden Patienten zeigte sich kein Perfusionsdefekt. Die applizierte radioaktive Aktivität bei den restlichen Patienten lag bei der Perfusionsszintigraphie bei durchschnittlich $97,88 \pm 49,1$ MBq. Die applizierte radioaktive Aktivität bei der Ventilationsszintigraphie lag bei $30 \pm 0,0$ MBq. Von den 93 untersuchten Patienten zeigten 38 (40,9 %) keine Auffälligkeiten. 55 (59,1 %) Patienten zeigten eine V/Q mit auffälligen Perfusionsdefekten ohne ventilationsszintigraphisches Defizit. Im Durchschnitt wurden bei den szintigraphisch auffälligen Patienten $2,5 \pm 2,1$ Perfusionsdefekte registriert. Bei 20 Patienten wurden die Defekte auf der linken, bei 13 auf der rechten Seite gefunden. Bei 22 Patienten wurden auf beiden Seiten Defekte festgestellt. Im Durchschnitt stellte sich $92,76 \pm 8,14$ % perfundiertes Gewebe dar. Unter den 55 Auffälligen zeigte sich durchschnittlich $88,46 \pm 7,48$ % perfundiertes Gewebe.

Den Perfusionsdefekten stand bei sämtlichen untersuchten Patienten einer vollständigen Durchlüftung gegenüber.

3.1.2. Ergebnisse der nicht-invasiven Untersuchung 2004

Als nicht-invasive Untersuchungen wurden 2004 eine Blutgasanalyse, die Bestimmung des NT-pBNPs, eine Lungenfunktion, eine Spiroergometrie sowie eine Echokardiographie durchgeführt. Bei einem Patienten wurden 2004 aus gesundheitlichen Gründen keine Spiroergometrie und keine Echokardiographie unter Belastung durchgeführt. Dieser Patient wurde jedoch invasiv untersucht.

Der durchschnittliche pO₂ der Patienten lag bei $82,61 \pm 7,80$ mmHg in Ruhe und $82,63 \pm 8,60$ mmHg unter Belastung. Der pCO₂ in Ruhe lag im Durchschnitt bei $38,01 \pm 3,00$ mmHg, unter Belastung bei $39,14 \pm 3,57$ mmHg. 60 Patienten zeigten ein auffälliges Bild in der Blutgasanalyse mit einem durchschnittlichen pO₂ von $67,26 \pm 1,14$ mmHg in Ruhe und $75,48 \pm 8,01$ mmHg unter Belastung. Das NT-pBNP lag bei 8 Patienten im auffälligen Bereich. 7 Patienten wiesen Werte zwischen 125 und 1000 pg/ml, ein Patient >1000 pg/ml auf.

Tabelle 5: Nicht-invasive Untersuchung 2004: Blutgasanalyse und NT-pBNP.

			<i>alle n=93;</i>	<i>auffällig BGA n=60</i>	<i>auffällig NT-pBNP n=8 (1: <125 pg/ml 2: >125-500 pg/ml, 3: >500-1000 pg/ml, 4: >1000pg/ml)</i>
BGA	pO₂ Ruhe	[mmHg]	$82,61 \pm 7,80$	$67,26 \pm 1,14$	--
	pO₂ Max	[mmHg]	$82,63 \pm 8,60$	$75,48 \pm 8,01$	--
	pCO₂ Ruhe	[mmHg]	$38,01 \pm 3,00$	$39,16 \pm 2,85$	--
	pCO₂ Max	[mmHg]	$39,14 \pm 3,57$	$40,06 \pm 3,50$	--
Labor	NT- pBNP	[pg/ml]	$1,11 \pm 0,45$	--	$2,13 \pm 0,35$

Kein Patient wies Zeichen einer obstruktiven oder restriktiven Ventilationsstörung auf.

Tabelle 6: Nicht-invasive Untersuchung 2004: Lungenfunktion.

		<i>alle</i> <i>n=93</i>	<i>auffällig</i> <i>n=0</i>
Resistance	[cm H2O/l/s]	0,29 ± 0,10	--
FEV1	[%]	95,02 ± 15,50	--
VC	[%]	93,76 ± 14,61	--
TLC	[%]	102,20 ± 15,94	--

Der VO2peak lag bei allen Patienten im Durchschnitt bei $71,18 \pm 20,32$ %. Die durchschnittlich getretene Leistung lag bei $125,59 \pm 50,01$ Watt. Der AaDO2 lag im Durchschnitt bei $19,71 \pm 14,91$ mmHg, der O2-Puls bei maximaler Belastung bei $90,04 \pm 18,02$, der P(et)CO2 bei $32,01 \pm 9,10$ mmHg, der minEQCO2 bei $32,81 \pm 5,31$. Der funktionelle Totraum lag bei $0,35 \pm 0,05$ l, der Blutdruck bei $206,53 \pm 27,72$ mmHg zu $92,63 \pm 17,61$ mmHg. Die Herzfrequenz lag durchschnittlich bei $140,52 \pm 23,76$ /min. 67 der Patienten zeigten eine auffällige Spiroergometrie. Bei diesen Patienten lag der durchschnittliche VO2peak bei $62,28 \pm 11,66$ %, die getretene Leistung bei $111,97 \pm 42,48$. Der AaDO2 lag im Durchschnitt bei $19,41 \pm 16,55$ mmHg, der funktionelle Totraum bei $0,34 \pm 0,05$ l, der minEQCO2 bei $33,63 \pm 5,50$, der P(et)CO2 bei $28,15 \pm 2,34$ mmHg, der O2-Puls bei $87,58 \pm 18,48$ %. Der Blutdruck lag bei $210,22 \pm 29,86$ mmHg zu $95,42 \pm 20,50$ mmHg, die Herzfrequenz bei $141,61 \pm 9,82$ /min.

Tabelle 7: Nicht-invasive Untersuchung 2004: Spiroergometrie (bei einem Patienten nicht durchgeführt).

		<i>alle</i> <i>n=92</i>	<i>auffällig</i> <i>n=67</i>
VO2peak	[%]	71,18 ± 20,32	62,28 ± 11,66
Leistung	[Watt]	125,59 ± 50,01	111,97 ± 42,48
AaDO2	[mmHg]	19,71 ± 14,91	19,41 ± 16,55
min EQCO2		32,81 ± 5,31	33,63 ± 5,50
O2- Puls max.	[%]	90,04 ± 18,02	87,58 ± 18,48
P(et)CO2 max.	[mmHg]	32,01 ± 9,10	28,15 ± 2,34
Funkt. Totraum	[l]	0,35 ± 0,05	0,34 ± 0,05
Blutdruck syst. max	[mmHg]	206,53 ± 27,72	210,22 ± 29,86

		<i>alle</i> <i>n=92</i>	<i>auffällig</i> <i>n=67</i>
Blutdruck diast. Max	[mmHg]	92,63 ± 17,61	95,42 ± 20,50
Herzfrequenz max	[1/min]	140,52 ± 23,76	141,61 ± 9,82

Der sPAP in Ruhe betrug durchschnittlich $19,15 \pm 5,88$ mmHg (TRV: $2,16 \pm 0,34$ m/s), die TAPSE $21,26 \pm 3,35$ mm, der Tei-Index $0,21 \pm 0,14$. Der sPAP unter maximaler Belastung betrug durchschnittlich $34,30 \pm 10,92$ mmHg (TRV: $2,89 \pm 0,49$ m/s), unter Hypoxie $35,98 \pm 13,02$ mmHg (TRV: $2,95 \pm 0,55$ m/s). Zwei Patienten zeigten einen auffälligen echokardiographischen Befund in Ruhe mit einem sPAP von $36,50 \pm 0,71$ mmHg, einer TAPSE von $17,50 \pm 0,71$ mm und einem Tei-Index von $0,30 \pm 0,09$. 25 Patienten zeigten unter Belastung (sPAP $47,54 \pm 4,19$ mmHg, TAPSE $22,00 \pm 4,41$ mm) und 25 unter Hypoxie (sPAP $52,58 \pm 7,05$ mmHg) erhöhte Werte. Der Maximalwert des sPAP in Ruhe aller untersuchten Patienten lag bei 37,0 mmHg, unter maximaler Belastung bei 55 mmHg, unter Hypoxie bei 74 mmHg. Die Echokardiographie unter Belastung wurde lediglich bei einem Patienten nicht durchgeführt.

Tabelle 8: Nicht-invasive Untersuchung 2004: Echokardiographie (Belastung bei einem Patienten nicht durchgeführt).

			<i>alle</i> <i>n=93</i>	<i>auffällig</i> <i>in Ruhe</i> <i>n=2</i>	<i>auffällig unter</i> <i>Belastung</i> <i>n=25</i>	<i>auffällig unter</i> <i>Hypoxie</i> <i>n=25</i>
Ruhe	sPAP	[mmHg]	$19,15 \pm 5,88$	$36,50 \pm 0,71$	--	--
	TRV	[m/s]	$2,16 \pm 0,34$	$2,91 \pm 0,12$	--	--
	TAPSE	[mm]	$21,26 \pm 3,35$	$17,50 \pm 0,71$	--	--
	TEI Index		$0,21 \pm 0,14$	$0,30 \pm 0,09$	--	--
Belastung	sPAP	[mmHg]	$34,30 \pm 10,92$	--	$47,54 \pm 4,19$	--
	TRV	[m/s]	$2,89 \pm 0,49$	--	$3,44 \pm 0,15$	--
	TAPSE	[mm]	$22,68 \pm 4,39$	--	$22,00 \pm 4,41$	--
Hypoxie	sPAP	[mmHg]	$35,98 \pm 13,02$	--	--	$52,58 \pm 7,05$
	TRV	[m/s]	$2,95 \pm 0,55$	--	--	$3,62 \pm 0,24$

3.1.3. Ergebnisse der invasiven Untersuchung 2004

25 der 93 Patienten zeigten eine in Ruhe oder unter Provokation auffällige Echokardiographie. 18 Patienten wiesen zudem eine auffällige Ventilations-Perfusionsszintigraphie auf. 11 dieser 18 Patienten wurden invasiv abgeklärt. Die 7 restlichen Patienten wurden 2004, trotz auffälliger Szintigraphie und auffälliger nicht-invasiver Untersuchungen nicht mittels Rechtsherzkatheter abgeklärt. Grund hierfür war in 4 Fällen ein technischer Defekt, in drei Fällen das Nichterscheinen der Patienten zur Untersuchung. Alle dieser Patienten wurden 2012 erneut dem Diagnostik-Prozess unterzogen.

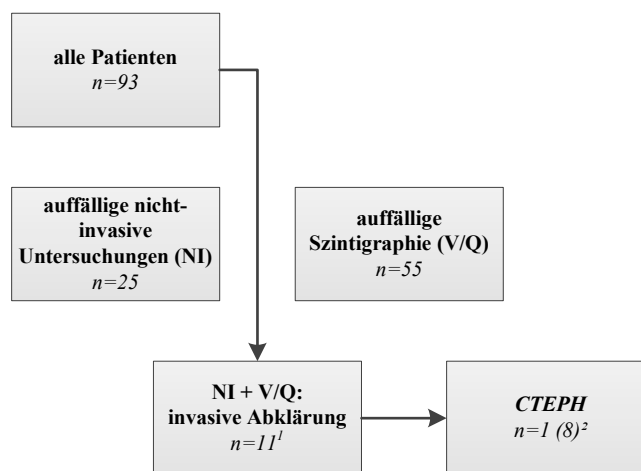


Abbildung 4: Diagnostischer Ablauf 2004.

1: Auffällig n=18, invasiv untersucht n=11, alle anderen 7 wurden 2012 untersucht, 2: 1 Patient manifest, 7 latent auffällig

Von den 2004 invasiv untersuchten Patienten wiesen 7 eine latente pulmonale Hypertonie auf, ein Patient eine manifeste pulmonale Hypertonie. Der mPAP des manifest auffälligen Patienten lag bei 28 mmHg, der PAWP bei 8 mmHg in Ruhe. CO: 3,1 l/min, CVP 4,0 mmHg, SVR 2270 dyn*sec/cm⁵, PVR 528 dyn*sec/cm⁵ in Ruhe. Die Patienten mit latenter PH erreichten ein durchschnittlichen mPAP von 15,1 ± 2,9 mmHg und PAWP von 7,3 ± 2,4 mmHg in Ruhe sowie ein durchschnittlichen mPAP von 36,0 ± 4,5 mmHg und PAWP von 11,7 ± 2,6 mmHg unter Belastung. CO 13,2 ± 6,5 l/min, CVP 3,0 ± 4,2 mmHg, SVR 818,3 ± 336,1 dyn*sec/cm⁵, PVR 176,0 ± 79,2 dyn*sec/cm⁵ unter Belastung. Kein Patient wies 2004 erhöhte postkapilläre Drücke auf.

Ein Patient aus dem Kollektiv von 93 entwickelte bis 2004 eine manifeste Pulmonale Hypertonie. Der Patient lehnte eine operative Versorgung ab.

Tabelle 9: Rechtsherzkatheter 2004.

		<i>manifest</i> <i>n=1</i>	<i>latent</i> <i>n=7</i>	<i>unauffällig</i> <i>n=3</i>	<i>alle</i> <i>n=11</i>
<i>Ruhe</i>					
mPAP	[mmHg]	28,0 ± 0	15,1 ± 2,9	13,3 ± 3,1	15,8 ± 4,9
PAWP	[mmHg]	8,0 ± 0	7,3 ± 2,4	5,3 ± 2,3	6,8 ± 2,4
CVP	[mmHg]	4,0 ± 0	2,3 ± 2,4	1,5 ± 0,71	2,3 ± 2,0
CO	[l/min]	3,1 ± 0	5,1 ± 1,2	7,6 ± 2,31	5,6 ± 2,0
SVR	[dyn*sec/cm ⁵]	2270,0 ± 0	1529,3 ± 445,6	1207,3 ± 228,6	1508,8 ± 463,8
PVR	[dyn*sec/cm ⁵]	528,0 ± 0	126,4 ± 32,5	82,7 ± 14,3	151,0 ± 129,3
<i>Belastung</i>					
mPAP	[mmHg]	51,0 ± 0	36,0 ± 4,5	24,3 ± 3,1	34,2 ± 8,6
PAWP	[mmHg]	12,0 ± 0	11,7 ± 2,6	7,3 ± 1,5	10,6 ± 2,9
CVP	[mmHg]	4,0 ± 0	3,0 ± 4,2	1,5 ± 0,71	2,9 ± 3,3
CO	[l/min]	8,1 ± 0	13,2 ± 6,5	15,9 ± 2,9	13,5 ± 5,7
SVR	[dyn*sec/cm ⁵]	1251,0 ± 0	818,3 ± 336,1	636,7 ± 126,9	808,1 ± 315,5
PVR	[dyn*sec/cm ⁵]	387,0 ± 0	176,0 ± 79,2	86,0 ± 18,7	170,6 ± 103,4

3.2. Ergebnisse der Untersuchungen 2012

3.2.1. Ergebnisse der Anamnese 2012

Alle 93 Patienten wurden 2012 erneut kontaktiert und befragt. Keiner der Patienten hatte in der Zwischenzeit eine erneute Lungenembolie erlitten. 64 Patienten (68,8 %) gaben Symptome an. 32 Patienten (34,4 %) hatten ein PH-charakteristisches Symptomprofil. Besonderes Augenmerk bei der symptomatischen Erhebung lag auf der Dyspnoe, welche zusätzlich anhand der WHO-Stufen eingeteilt wurde. 16 Patienten fielen unter WHO III, 38 unter WHO II und 8 unter WHO I. Zusätzlich gaben 23 Patienten (35,9 %) rasche Ermüdung an, 17 Patienten (26,6 %) Schwindel, 18 Patienten (28,1 %) Palpitationen und Herzrasen, zwei Patienten (3,1 %) thorakalen Druck und zwei Patienten (3,1 %) Ödeme. 4 Patienten (4,3 %) gaben sonstige Symptome an.

Die Gruppe der 2012 geladenen 32 Patienten schloss die Patienten die 2004 bereits invasiv abgeklärt wurden (11 Patienten) und auch die Patienten die 2004 trotz auffälliger nicht-invasiver Untersuchungen nicht mittels Rechtsherzkatheter abgeklärt wurden (7 Patienten) mit ein.

3.2.2. Ergebnisse der nicht-invasiven Untersuchungen 2012

2012 wurden bei den 32 Patienten mit PH-charakteristischem Symptomprofil erneut eine Blutgasanalyse, eine Lungenfunktionsprüfung, eine Spiroergometrie sowie eine Echokardiographie durchgeführt. Zu den untersuchten Patienten zählten auch diejenigen die 2004 nicht-invasiv auffällig waren, jedoch nicht mittels Rechtsherzkatheter abgeklärt wurden. Bei zwei der Patienten konnte aus körperlichen Gründen keine Spiroergometrie-Untersuchung durchgeführt werden.

Der durchschnittliche pO₂ aller 2012 untersuchten Patienten lag bei $82,73 \pm 9,07$ mmHg in Ruhe und $83,90 \pm 8,32$ mmHg unter Belastung. Der pCO₂ lag in Ruhe bei $37,82 \pm 3,17$ mmHg, unter Belastung bei $39,23 \pm 3,20$ mmHg. 6 der untersuchten Patienten zeigten auffällige Ergebnisse in der Blutgasanalyse. Der durchschnittliche pO₂ in Ruhe lag hierbei bei $70,35 \pm 4,02$ mmHg, der pCO₂ bei $35,95 \pm 3,15$ mmHg. Unter Belastung lag der pO₂ bei $78,90 \pm 8,13$ mmHg, der pCO₂ $38,38 \pm 3,04$ mmHg.

Tabelle 10: Nicht-invasive Untersuchung 2012: Blutgasanalyse.

		<i>alle</i> <i>n=32</i>	<i>auffällig</i> <i>n=6</i>
pO₂ Ruhe	[mmHg]	$82,73 \pm 9,07$	$70,35 \pm 4,02$
pO₂ Max	[mmHg]	$83,90 \pm 8,32$	$78,90 \pm 8,13$
pCO₂ Ruhe	[mmHg]	$37,82 \pm 3,17$	$35,95 \pm 3,15$
pCO₂ Max	[mmHg]	$39,23 \pm 3,20$	$38,38 \pm 3,04$

Kein Patient wies Zeichen einer obstruktiven oder restriktiven Ventilationsstörung auf.

Tabelle 11: Nicht-invasive Untersuchung 2012: Lungenfunktion.

		<i>alle</i> <i>n=32</i>	<i>auffällig</i> <i>n=0</i>
Resistance	[cm H2O/l/s]	0,24 ± 0,10	--
FEV1	[%]	92,02 ± 9,40	--
VC	[%]	98,10 ± 11,32	--
TLC	[%]	101,99 ± 18,50	--

Die untersuchten Patienten zeigten im Durchschnitt einen VO₂peak von 68,10 ± 16,08 % bei einer getretenen Leistung von maximal 111,29 ± 43,19 Watt, einen AaDO₂ von 20,19 ± 9,17 mmHg sowie einen funktionellen Totraum von 0,33 ± 0,05 l. Der minEQCO₂ lag durchschnittlich bei 31,84 ± 4,71, der O₂-Puls bei 89,76 ± 16,83 %, der P(et)CO₂ bei 30,91 ± 5,06 mmHg. Der Blutdruck lag unter maximaler Belastung bei 198,52 ± 32,52 mmHg zu 91,60 ± 14,51 mmHg, die Herzfrequenz bei 143,26 ± 29,66 /min. 25 Patienten zeigten einen auffälligen Befund in der Spiroergometrie. Der durchschnittliche VO₂peak der auffälligen Patienten lag bei 62,10 ± 12,50 %, der AaDO₂ bei 19,45 ± 9,50 mmHg. Der funktionelle Totraum im Durchschnitt bei 0,33 ± 0,05 l, der minEQCO₂ bei 32,64 ± 4,82, P(et)CO₂ bei 27,24 ± 5,33 mmHg, der O₂-Puls bei 87,62 ± 17,06 %. Der Blutdruck lag bei 208,22 ± 17,34 mmHg zu 92,42 ± 18,51 mmHg, die Herzfrequenz bei 154,78 ± 12,80 /min.

Tabelle 12: Nicht-invasive Untersuchung 2012: Spiroergometrie (Bei zwei Patienten nicht durchgeführt).

		<i>alle</i> <i>n=30</i>	<i>auffällig</i> <i>n=25</i>
VO₂peak	[%]	68,10 ± 16,08	62,10 ± 12,50
Leistung	[Watt]	111,29 ± 43,19	99,60 ± 30,20
AaDO₂	[mmHg]	20,19 ± 9,17	19,45 ± 9,50
min EQCO₂		31,84 ± 4,71	32,64 ± 4,82
O₂-Puls	[%]	89,76 ± 16,83	87,62 ± 17,06
P(et)CO₂ max.	[mmHg]	30,91 ± 5,06	27,24 ± 5,33
Funkt. Totraum	[l]	0,33 ± 0,05	0,33 ± 0,05
Blutdruck syst. max	[mmHg]	198,52 ± 32,52	208,22 ± 17,34

		<i>alle</i> <i>n=30</i>	<i>auffällig</i> <i>n=25</i>
Blutdruck diast. max	[mmHg]	91,60 ± 14,51	92,42 ± 18,51
Herzfrequenz max	[1/min]	143,26 ± 29,66	154,78 ± 12,80

Im Durchschnitt lag der sPAP der untersuchten 32 Patienten bei $29,66 \pm 6,66$ mmHg in Ruhe (TRV: $2,71 \pm 0,30$ m/s), die TAPSE bei $21,72 \pm 3,49$ mm, der Tei-Index bei $0,21 \pm 0,14$. Der sPAP unter maximaler Belastung lag im Durchschnitt bei $37,19 \pm 7,51$ mmHg (TRV: $3,03 \pm 0,30$ m/s), die TAPSE bei $19,06 \pm 4,93$ mm. 8 der untersuchten Patienten zeigten einen auffälligen echokardiographischen Befund. Alle Patienten waren in Ruhe und unter Belastung auffällig. Der sPAP in Ruhe lag bei den auffälligen Patienten durchschnittlich bei $43,00 \pm 2,16$ mmHg (TRV: $3,28 \pm 0,08$ m/s), die TAPSE bei $21,50 \pm 3,11$ mm, der Tei-Index bei $0,13 \pm 0,07$. Unter Belastung lag der durchschnittliche sPAP der auffälligen Patienten bei $52,75 \pm 2,63$ mmHg (TRV: $3,63 \pm 0,09$ m/s), die TAPSE bei $22,75 \pm 2,50$ mm.

Tabelle13: Nicht-invasive Untersuchung 2012: Echokardiographie (Belastung bei einem Patienten nicht durchgeführt).

			<i>alle</i> <i>n=32</i>	<i>auffällig</i> <i>in Ruhe</i> <i>n=8</i>	<i>auffällig unter</i> <i>Belastung</i> <i>n=8</i>
Ruhe	sPAP	[mmHg]	$29,66 \pm 6,66$	$43,00 \pm 2,16$	--
	TRV	[m/s]	$2,71 \pm 0,30$	$3,28 \pm 0,08$	--
	TAPSE	[mm]	$21,72 \pm 3,49$	$21,50 \pm 3,11$	--
	TEI Index		$0,21 \pm 0,14$	$0,13 \pm 0,07$	--
Max	sPAP	[mmHg]	$37,19 \pm 7,51$	--	$52,75 \pm 2,63$
	TRV	[m/s]	$3,03 \pm 0,30$	--	$3,63 \pm 0,09$
	TAPSE	[mm]	$19,06 \pm 4,93$	--	$22,75 \pm 2,50$

Im Rahmen der nicht-invasiven Untersuchungen 2012 zeigten insgesamt 8 von 32 Patienten (25,0 %) eine auffällige Echokardiographie.

3.2.3. Ergebnisse der invasiven Untersuchungen 2012

8 Patienten zeigten 2012 ein auffälliges Resultat bei den nicht-invasiven Untersuchungen. Diese Patienten wurden mit einem Rechtsherzkatheter untersucht.

Bei der invasiven Abklärung zeigten alle Patienten einen auffälligen Befund. Eine Patientin zeigte jedoch einen zu hohen postkapillären Druck. Hierbei lag der mPAP in Ruhe bei 26 mmHg, der PAWP in Ruhe bei 21 mmHg, CO 3,3 l/min, CVP 3,8 mmHg, SVR 1240 dyn*sec/cm⁵, PVR 525 dyn*sec/cm⁵. Die Patientin wurde somit nicht der Gruppe der CTEPH-Patienten zugerechnet.

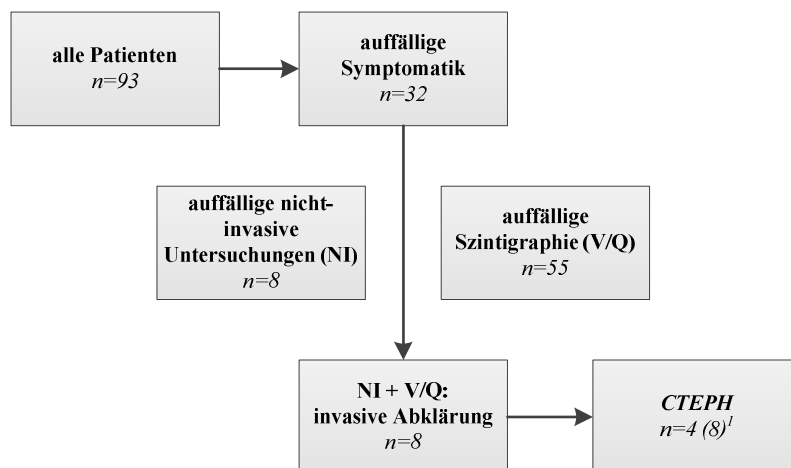


Abbildung5: Diagnostischer Ablauf 2012.

Der durchschnittliche mPAP der auffälligen Patienten lag bei $31,3 \pm 5,7$ mmHg, der PAWP bei $8,8 \pm 1,7$ mmHg in Ruhe. CO $3,9 \pm 0,8$ l/min, CVP $3,8 \pm 1,3$ mmHg, SVR $1833,2 \pm 381,8$ dyn*sec/cm⁵, PVR $477,6 \pm 132,6$ dyn*sec/cm⁵. Die latent auffälligen Patienten zeigten einen durchschnittlichen mPAP von $15,5 \pm 2,1$ mmHg und einen PAWP von $7,5 \pm 1,0$ in Ruhe sowie einen mPAP von $34,3 \pm 3,3$ mmHg bzw. einen PAWP von $12,8 \pm 1,3$ mmHg unter Belastung. CO $15,3 \pm 8,2$ l/min, CVP $4,5 \pm 5,2$ mmHg, SVR $648,5 \pm 320,9$ dyn*sec/cm⁵, PVR $150,0 \pm 98,6$ dyn*sec/cm⁵.

Bis 2012 entwickelten 4 von 93 Patienten eine *CTEPH*. Zwei Patienten lehnten eine operative Versorgung ab, zwei wurden auf eine mögliche Operabilität hin überprüft.

Tabelle 14: Rechtsherzkatheter 2012.

		<i>manifest</i> <i>n=4</i>	<i>latent</i> <i>n=4</i>	<i>unauffällig</i> <i>n=0</i>	<i>alle</i> <i>n=8</i>
<i>Ruhe</i>					
mPAP	[mmHg]	31,3 ± 5,7	15,5 ± 2,1	--	23,4 ± 9,3
PAWP	[mmHg]	8,8 ± 1,7	7,5 ± 1,0	--	8,1 ± 1,5
CVP	[mmHg]	3,8 ± 1,3	3,3 ± 2,9	--	3,5 ± 2,1
CO	[l/min]	3,9 ± 0,8	5,2 ± 1,31	--	4,6 ± 1,2
SVR	[dyn*sec/cm ⁵]	1833,2 ± 381,8	1342,3 ± 394,7	--	1587,7 ± 445,1
PVR	[dyn*sec/cm ⁵]	477,6 ± 132,6	129,3 ± 43,6	--	303,4 ± 207,4
<i>Belastung</i>					
mPAP	[mmHg]	--	34,3 ± 3,3	--	34,3 ± 3,3
PAWP	[mmHg]	--	12,8 ± 1,3	--	12,8 ± 1,3
CVP	[mmHg]	--	4,5 ± 5,2	--	4,5 ± 5,2
CO	[l/min]	--	15,3 ± 8,2	--	15,3 ± 8,2
SVR	[dyn*sec/cm ⁵]	--	648,5 ± 320,9	--	648,5 ± 320,9
PVR	[dyn*sec/cm ⁵]	--	150,0 ± 98,6	--	150,0 ± 98,6

3.3. Darstellung der Prävalenz der *CTEPH*

Insgesamt wurden 2004 93 Patienten geladen. Alle dieser Patienten wurden nicht-invasiv sowie mittels einer Ventilations-Perfusionsszintigraphie untersucht. Die auffälligen Patienten wurden zusätzlich invasiv abgeklärt. 2004 wurden 11 Patienten invasiv untersucht. Hiervon zeigten 7 Patienten eine latente pulmonale Hypertonie, ein Patient eine manifeste pulmonale Hypertonie, alle auf dem Boden szintigraphischer Perfusionsdefekte. Die Prävalenz für eine *CTEPH* lag 2004 also bei eins aus 93 (1,1 %).

2012 wurden 32 Patienten die sich symptomatisch auffällig zeigten nachuntersucht. Hiervon wurden 8 Patienten invasiv kontrolliert, wobei 4 Patienten eine manifeste pulmonale Hypertonie und 4 Patienten eine latente pulmonale Hypertonie aufwiesen. 2012 lag die entsprechende Prävalenz einer *CTEPH* bei 4 aus 93 (4,3 %).

Effektiv entwickelten drei Patienten im Zeitraum von 2004-2012, zusätzlich zu dem schon 2004 auffälligen Patienten, eine manifeste pulmonale Hypertonie. Alle 2012 auffälligen Patienten waren 2004 bereits mindestens latent auffällig. Kein Patient entwickelte in diesem Zeitraum eine gänzlich neue pulmonale Hypertonie.

Tabelle 15: Prävalenz der *CTEPH*.

	<i>latent</i>	<i>manifest</i>
2004	7,5 % (7 aus 93)	1,1 % (einer aus 93)
2012	4,3 % (4 aus 93)	4,3 % (4 aus 93)

3.4. Vergleich der erhobenen Parameter

3.4.1. Vergleich der Korrelation nicht-invasiver Untersuchungen mit *CTEPH*-Befund

Von den zwei 2004 bei der Echokardiographie in Ruhe auffälligen Patienten entwickelte einer eine *CTEPH* (50,0 %). Von den 25 bei der Echokardiographie unter Belastung und Hypoxie auffälligen Patienten zeigte sich in der weiteren Abklärung ebenfalls jeweils einer auffällig (4,0 %). Einer der 67 in der Spiroergometrie auffälligen Patienten entwickelte eine *CTEPH* (1,5 %). Einer der 10 Patienten mit auffälligem NT-pBNP-Wert hatte im Anschluss auch eine auffällige Abklärung (10,0 %). 60 Patienten zeigten auffällige BGA-Werte, einer hiervon entwickelte eine *CTEPH* (1,6 %).

2012 zeigten 4 von 8 bei der Echokardiographie in Ruhe oder unter Belastung auffälligen Patienten (50,0 %) in der weiteren Abklärung einen auffälligen Befund. Alle der 2012 auffälligen BGA-Befunde hatten eine weitere auffällige Abklärung zur Folge (100 %). 4 der in der Spiroergometrie auffälligen Patienten entwickelte eine *CTEPH* (16,0 %).

Von den *CTEPH*-Patienten hatten alle 4 vorab einen auffälligen echokardiographischen Befund in Ruhe (100 %), drei von 4 Patienten hatten einen auffälligen Befund bei der Echokardiographie unter Belastung (75,0 %) und einer unter Hypoxie (25,0 %). Drei von 4 *CTEPH*-Patienten zeigten zuvor eine auffällige Spiroergometrie (75,0 %), einer einen auffälligen NT-pBNP-Wert (25,0 %). Alle 4 Patienten hatten vorab eine auffällige Blutgasanalyse (100 %).

Tabelle16: Vergleich nicht-invasiver Untersuchungen mit *CTEPH*-Patienten.

	auffällig 2004	davon <i>CTEPH</i>	auffällig 2012	davon <i>CTEPH</i>	<i>CTEPH</i> -Patienten mit entsprechender auffälliger Untersuchung
Echo Ruhe	2	1 (50 %)	8	4 (50 %)	4 (100 %)
Echo Belastung	25	1 (4,0%)	8	4 (50 %)	3 (75 %)
Echo Hypoxie	25	1 (4,0 %)	--	--	1 (25 %)
Spiroergometrie	67	1 (1,5 %)	25	4 (16 %)	3 (75 %)
Lungenfunktion	0	0	0	0	0
NT-pBNP	10	1 (10,0 %)	--	--	1 (25 %)
Blutgasanalyse	60	1 (1,6 %)	5	4 (80 %)	4 (100 %)

3.4.2. Vergleich der Parameter von Patienten mit und ohne *CTEPH*

Die 2004 im Rahmen der Anamnese und körperlichen Untersuchung, der Szintigraphie sowie der nicht-invasiven Untersuchungen erhobenen Parameter wurden zwischen den Patienten mit nachgewiesener *CTEPH* (n=4) und den unauffälligen Patienten (n=89) verglichen. Der Vergleich wurde zusätzlich für die Gruppe der Patienten mit latenter und manifester *CTEPH* (n=8) und den unauffälligen Patienten (n=85) verglichen.

3.4.2.1. Vergleich der Baseline-Parameter

Als erstes wurden die Baseline-Parameter verglichen. In dieser Gruppe zeigte sich mit den Werten $2,3 \pm 1,5$ für „*CTEPH*“ und $1,1 \pm 2,3$ für „keine *CTEPH*“ eine Signifikanz für eine positive Familienanamnese ($p=0,04$). Ebenfalls eine Signifikanz zeigte sich mit $2,8 \pm 1,0$ Lungenembolien für „*CTEPH*“ bzw. $1,2 \pm 0,5$ für „keine *CTEPH*“ für die Anzahl der Lungenembolien ($p=0,002$). Die Parameter Sport, Rauchen, die WHO-Stufe, der BMI, die Dauer der oralen Antikoagulation und das Alter bei Lungenembolie waren ohne signifikanten Unterschied.

Tabelle 17: Vergleich der Baseline-Werte „CTEPH“ mit „keine CTEPH“.

		"CTEPH" <i>n</i> =4	"keine CTEPH" <i>n</i> =89	<i>p</i> -value
Sport	[1-5]	1,3 ± 1,3	1,8 ± 1,5	0,55
Raucher	[py]	2,8 ± 2,1	1,0 ± 1,4	0,06
FA	[1-3]	2,3 ± 1,5	1,1 ± 2,3	0,04*
WHO-Stufe	[1-4]	2,8 ± 0,5	2,4 ± 0,8	0,37
Anzahl LE		2,8 ± 1,0	1,2 ± 0,5	0,002*
Alter LE	[Jahre]	43,8 ± 13,9	38,4 ± 13,9	0,47
BMI	[kg/m ²]	23,4 ± 2,8	27,8 ± 5,4	0,09
Dauer oAK	[Monate]	27,00 ± 42,0	20,5 ± 33,0	0,88

Zusätzlich wurden alle Patienten mit latenter oder manifester CTEPH (*n*=8) mit den Patienten ohne CTEPH (*n*=85) verglichen.

In dieser Konstellation war die Anzahl der Lungenembolien signifikant unterschiedlich (*p*=0,01). Die Gruppe „CTEPH latent und manifest“ hatte $1,9 \pm 1,1$, die Gruppe „keine CTEPH“ $1,2 \pm 0,5$ Lungenembolien. Zusätzlich gab es mit $2,1 \pm 1,7$ py für „CTEPH latent und manifest“ und $1,0 \pm 1,4$ py bei „keine CTEPH“ einen signifikanten Unterschied für „Rauchen“ (*p*=0,04). Die restlichen Parameter waren ohne signifikanten Unterschied.

Tabelle 18: Vergleich der Baseline-Werte: „CTEPH latent und manifest“ mit „keine CTEPH“.

		"CTEPH latent und manifest" <i>n</i> =8	"keine CTEPH" <i>n</i> =85	<i>p</i> -value
Sport	[1-5]	1,8 ± 1,2	1,7 ± 1,5	0,78
Raucher	[py]	2,1 ± 1,7	1,0 ± 1,4	0,04*
FA	[1-3]	1,5 ± 1,6	1,1 ± 2,3	0,30
WHO-Stufe	[1-4]	2,5 ± 0,5	2,4 ± 0,8	0,93
Anzahl LE		1,9 ± 1,1	1,2 ± 0,5	0,01*
Alter LE	[Jahre]	42,3 ± 13,8	38,3 ± 13,9	0,44
BMI	[kg/m ²]	26,4 ± 3,7	27,7 ± 5,5	0,68
Dauer oAK	[Monate]	21,1 ± 33,7	17,4 ± 29,5	0,94

3.4.2.1. Vergleich der szintigraphischen Ergebnisse

Die Ergebnisse der Ventilations-Perfusionsszintigraphie wurden ebenfalls zwischen den Patienten mit und ohne *CTEPH* verglichen.

Die 4 Patienten mit manifester *CTEPH* zeigten durchschnittlich $4,5 \pm 2,6$ Perfusionsdefekte mit $75,0 \pm 10,8$ % perfundiertem Areal. Die gegenübergestellten 89 Patienten hatten durchschnittlich $1,3 \pm 1,9$ Perfusionsdefekte und $93,8 \pm 7,2$ % perfundiertes Areal. Beides zeigte eine hochsignifikante Differenz. ($p=0,0017$ bzw. $p=0,00017$)

Tabelle 19: Vergleich der Szintigraphie "*CTEPH*" und "keine *CTEPH*".

	" <i>CTEPH</i> " <i>n</i> =4	"keine <i>CTEPH</i> " <i>n</i> =89	<i>p</i> -value
Anzahl der Perfusionsdefekte	$4,5 \pm 2,6$	$1,3 \pm 1,9$	0,0017*
Perfundiertes Areal [%]	$75,0 \pm 10,8$	$93,8 \pm 7,2$	0,00017*

Die 8 Patienten mit latenter oder manifester PH zeigten durchschnittlich $3,6 \pm 2,1$ Perfusionsdefekte mit $82,5 \pm 10,7$ % perfundiertem Areal. Die gegenübergestellten 85 Patienten hatten durchschnittlich $1,3 \pm 1,9$ Perfusionsdefekte und $94,0 \pm 7,4$ % perfundiertes Areal. Beides zeigte eine hochsignifikante Differenz ($p=0,0012$ bzw. $p=0,00073$).

Tabelle 20: Vergleich der Szintigraphie "*CTEPH* latent und manifest" und "keine *CTEPH*".

	" <i>CTEPH</i> latent und manifest" <i>n</i> =8	"keine <i>CTEPH</i> " <i>n</i> =85	<i>p</i> -value
Anzahl der Perfusionsdefekte	$3,6 \pm 2,1$	$1,3 \pm 1,9$	0,0012*
Perfundiertes Areal [%]	$82,5 \pm 10,7$	$94,0 \pm 7,4$	0,00073*

3.4.2.2. Vergleich der nicht-invasiven Untersuchungen

Des Weiteren wurden die Ergebnisse der nicht-invasiven Untersuchungen verglichen. Die echokardiographischen Parameter TRV und sPAP zeigten in Ruhe mit einem TRV von $2,6 \pm 0,2$ m/s und einem sPAP von $27,0 \pm 4,6$ mmHg für *CTEPH*-Patienten und einem TRV von $2,1 \pm 0,3$ m/s und einem sPAP von $18,8 \pm 5,7$ mmHg für nicht-*CTEPH*-Patienten einen signifikanten Unterschied ($p=0,01$ bzw. $0,01$). Die Belastungsmessung zeigte mit einem TRV von $3,4 \pm 0,1$ m/s, einem sPAP von $47,0 \pm 3,6$ mmHg für *CTEPH*-Patienten und einem TRV von $2,9 \pm 0,5$ m/s und einem sPAP von $33,7 \pm 10,8$ mmHg für nicht-*CTEPH*-Patienten ($p=0,02$ bzw. $0,02$) ebenfalls einen signifikanten Unterschied. Keine Signifikanz zeigten die restlichen echokardiographischen Parameter. Spiroergometrisch zeigte der funktionelle Totraum mit $0,4 \pm 0,03$ l bzw. $0,3 \pm 0,1$ l einen signifikanten Unterschied ($p=0,03$). Das Atemäquivalent für CO₂ war mit $40,0 \pm 9,3$ für „*CTEPH*“ und $32,5 \pm 4,9$ für „keine *CTEPH*“ in dieser Vergleichsgruppe ebenfalls signifikant unterschiedlich ($p=0,04$). Der Sauerstoffpuls unter maximaler Belastung zeigte eine signifikante Differenz ($p=0,03$) mit $70,6 \pm 16,8$ % für „*CTEPH*“ und $90,9 \pm 17,7$ % für „keine *CTEPH*“. Auch der P(et)CO₂ zeigte mit $26,5 \pm 1,9$ mmHg für „*CTEPH*“ und $32,7 \pm 5,01$ mmHg für „keine *CTEPH*“ einen signifikanten Unterschied ($p=0,02$). Der pO₂ unter Belastung zeigte, bei unauffälligem pO₂ in Ruhe, mit $74,3 \pm 7,7$ mmHg (*CTEPH*) und $83,0 \pm 8,5$ mmHg (keine *CTEPH*) einen signifikanten Unterschied ($p=0,04$). In dieser Gruppe zeigte auch die Differenz des systolische Blutdruck in Ruhe eine Signifikanz ($p=0,045$). Die Gruppe „*CTEPH*“ wies einen systolischen Blutdruck von $157,5 \pm 23,4$ mmHg, die Gruppe „keine *CTEPH*“ einen systolischen Blutdruck von $139,2 \pm 17,4$ mmHg auf ($p=0,045$).

Tabelle 21: Vergleich der nicht-invasiven Untersuchungen "CTEPH" mit "keine CTEPH".

			"CTEPH" n=4	"keine CTEPH" n=89	p-value
RR	Ruhe sys	[mmHg]	157,5 ± 23,4	139,2 ± 17,4	0,045*
	Ruhe dia	[mmHg]	85,5 ± 5,6	81,7 ± 11,8	0,52
	Max sys	[mmHg]	214,8 ± 21,0	206,2 ± 28,0	0,55
	Max dia	[mmHg]	104,2 ± 16,6	92,1 ± 17,6	0,18
HF	Ruhe	[l/min]	72,0 ± 24,7	73,0 ± 11,3	0,88
	Max	[l/min]	123,8 ± 27,1	141,3 ± 23,5	0,15
Echo	sPAP Ruhe	[mmHg]	27,0 ± 4,6	18,8 ± 5,7	0,01*
	TRV Ruhe	[m/s]	2,6 ± 0,2	2,1 ± 0,3	0,01*

		"CTEPH" n=4	"keine CTEPH" n=89	p-value
Spiro	TAPSE Ruhe	18,8 ± 4,5	21,4 ± 3,3	0,13
	TEI Index	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,13
	sPAP Max [mmHg]	47,0 ± 3,6	33,7 ± 10,8	0,02*
	TRV Max [m/s]	3,4 ± 0,1	2,9 ± 0,5	0,02*
	TAPSE Max	21,0 ± 3,2	22,8 ± 4,4	0,44
	sPAP Hyp [mmHg]	42,3 ± 11,3	35,7 ± 13,1	0,33
	TRV Hyp [m/s]	3,2 ± 0,4	2,9 ± 0,6	0,28
	AaDO2 [mmHg]	30,6 ± 11,0	19,2 ± 14,9	0,08
	P(et)CO2 [mmHg]	26,5 ± 1,9	32,7 ± 5,01	0,02*
	funkt Totraum [l]	0,4 ± 0,03	0,3 ± 0,1	0,03*
	VO2peak [%]	75,5 ± 32,4	71,0 ± 19,9	0,75
	Leistung [Watt]	90,0 ± 42,4	127,2 ± 49,9	0,13
	min EQCO2	40,0 ± 9,3	32,5 ± 4,9	0,04*
BGA/Labor	O2-Puls [%]	70,6 ± 16,8	90,9 ± 17,7	0,03*
	pO2 Ruhe [mmHg]	76,1 ± 6,9	82,9 ± 7,7	0,09
	pO2 Max [mmHg]	74,3 ± 7,7	83,0 ± 8,5	0,04*
	pCO2 Ruhe [mmHg]	36,9 ± 2,9	38,1 ± 3,0	0,44
	pCO2 Max [mmHg]	39,1 ± 1,8	39,1 ± 3,6	0,98
Lufu	pBNP [pg/ml]	1,0 ± 0,0	1,1 ± 0,5	0,53
	Resistance [cm H2O/l/s]	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,38
	FEV1 [%]	84,3 ± 5,7	95,5 ± 15,6	0,16
	VC [%]	92,0 ± 17,8	93,8 ± 14,6	0,81
	TLC [%]	105,0 ± 9,3	102,1 ± 16,2	0,72

Zusätzlich wurde die Gruppe „CTEPH latent und manifest“ (n=8) mit „keine CTEPH“ (n=85) verglichen. Auch in dieser Vergleichskonstellation bestand für TRV und sPAP in Ruhe mit $2,4 \pm 0,3$ m/s bzw. $23,5 \pm 6,2$ mmHg („CTEPH latent und manifest“) und $2,1 \pm 0,3$ m/s bzw. $18,7 \pm 5,7$ mmHg („keine CTEPH“) ein signifikanter Unterschied ($p=0,03$ bzw. $0,02$). Auch signifikant war der Unterschied für TRV und sPAP unter Belastung ($p=0,01$ bzw. $0,04$), $3,2 \pm 0,3$ m/s bzw. $41,8 \pm 7,6$ mmHg („CTEPH latent und manifest“) und $2,9 \pm 0,5$ m/s bzw. $33,6 \pm 11,0$ mmHg („keine CTEPH“). Zusätzlich zeigten der pO2 in Ruhe mit $76,9 \pm 5,2$ mmHg bzw. $83,1 \pm 7,8$ mmHg ($p=0,03$) und unter Belastung mit $76,5 \pm 5,8$ mmHg bzw. $83,2 \pm 8,6$ mmHg ($p=0,03$) eine signifikante Differenz. Für den funktionellen Totraum bestand mit $0,4 \pm 0,03$ l („CTEPH latent und manifest“) und $0,3 \pm 0,1$ l („keine CTEPH“) ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$), ebenso für den P(et)CO2 mit $32,8 \pm 5,04$ mmHg für „keine CTEPH“ und $27,9 \pm 2,7$ mmHg für „CTEPH latent und manifest“ ($p=0,007$).

Tabelle 22: Vergleich der nicht-invasiven Parameter zwischen "CTEPH latent und manifest" und "keine CTEPH".

			"CTEPH latent und manifest" n=8	"keine CTEPH" n=85	p-value
RR	Ruhe sys	[mmHg]	147,6 ±19,5	139,3 ±17,7	0,21
	Ruhe dia	[mmHg]	80,4 ± 7,2	82,0 ±11,9	0,72
	Max sys	[mmHg]	207,1 ± 18,6	206,5 ±28,5	0,95
	Max dia	[mmHg]	93,6 ±25,2	92,5 ±16,9	0,87
HF	Ruhe	[l/min]	70,3 ±17,1	73,2 ±11,5	0,51
	Max	[l/min]	126,4 ±23,3	141,9 ±23,5	0,08
Echo	sPAP Ruhe	[mmHg]	23,5 ±6,2	18,7 ±5,7	0,03*
	TRV Ruhe	[m/s]	2,4 ±0,3	2,1 ±0,3	0,02*
	TAPSE Ruhe		19,5 ±3,3	21,4 ±3,3	0,13
	TEI Index		0,3 ±0,1	0,2 ±0,1	0,13
	sPAP Max	[mmHg]	41,8 ±7,6	33,6 ±11,0	0,01*
	TRV Max	[m/s]	3,2 ±0,3	2,9 ±0,5	0,04*
	TAPSE Max		22,9 ±3,6	22,7 ±4,5	0,90
	sPAP Hyp	[mmHg]	38,4 ±15,7	35,8 ±12,8	0,59
	TRV Hyp	[m/s]	3,0 ±0,7	2,9 ±0,5	0,60
	AaDO2	[mmHg]	28,7 ±12,1	18,9 ±14,9	0,06
Spiro	funkt Totraum	[l]	0,4 ±0,03	0,3 ±0,1	0,003*
	VO2peak	[%]	71,1 ±23,7	71,2 ±20,1	0,71
	P(et)CO2	[mmHg]	27,9 ± 2,7	32,8 ± 5,04	0,007*
	Leistung	[Watt]	113,8 ±62,6	126,7 ±49,0	0,25
	min EQCO2		36,1 ±7,8	32,5 ±5,0	0,14
	O2-Puls	[%]	84,9 ±20,7	90,5 ±17,8	0,42
	O2-Puls				
BGA/Labor	pO2 Ruhe	[mmHg]	76,9 ±5,2	83,1 ±7,8	0,03*
	pO2 Max	[mmHg]	76,5 ±5,8	83,2 ±8,6	0,03*
	pCO2 Ruhe	[mmHg]	37,7 ±3,1	38,0 ±3,0	0,78
	pCO2 Max	[mmHg]	39,4 ±3,1	39,1 ±3,6	0,83
	pBNP	[pg/ml]	1,1 ±0,4	1,1 ±0,5	0,78
Lufu	Resistance	[cm H2O/l/s]	0,4 ±0,1	0,3 ±0,1	0,12
	FEV1	[%]	91,2 ±14,4	95,4 ±15,6	0,44
	VC	[%]	91,8 ±14,2	94,0 ±14,7	0,70
	TLC	[%]	102,6 ±11,6	102,2 ±16,3	0,94

4. Diskussion

Zielsetzung dieser Arbeit war zum einen die Bestimmung der *CTEPH*-Prävalenz nach stattgehabter Lungenembolie. Die Prävalenz wurde 2004 im Kurzzeit- wie auch 2012 im Langzeit-Verlauf bestimmt.

Zum anderen wurden die Ergebnisse der 2004 und 2012 durchgeführten nicht-invasiven Untersuchungen mit der Frage, ob sich daraus ein Screening-Profil erstellen lässt, genauer beleuchtet. Hierbei wurden niederschwellig durchführbare Untersuchungsmethoden gewählt. Die diagnostischen Parameter wurden zum einen auf eine Unterscheidung zwischen an *CTEPH* erkrankten und gesunden Patienten geprüft. Zusätzlich wurden die nicht-invasiven Werte auf eine Korrelation zum *CTEPH*-Befund hin überprüft.

4.1. Diskussion der Prävalenzbestimmung

Die Lungenembolie als identifizierbare Hauptursache der *CTEPH* [55] stellt eine überaus häufige Erkrankung mit großer Bedeutung dar. Genaue Zahlen zur Häufigkeit gibt es bisher zwar nicht. Schätzungen liegen allerdings konstant bei etwa 100-200 Erkrankten aus 100.000 pro Jahr [39]. In der Gruppe der pulmonalen Hypertonie macht die *CTEPH* laut einer Erhebung im Vereinigten Königreich einen Anteil von 19,2 % aus [38]. Der kausale Zusammenhang zwischen Lungenembolie und *CTEPH* wird jedoch durch Zahlen ergänzt, die zeigen, dass bis zu 60 % der Patienten mit einer *CTEPH* über keine vorherige klinisch manifeste Lungenembolie berichten [60].

In dieser Arbeit wurde anhand eines Follow-ups die Prävalenz der sich nach einer Lungenembolie entwickelnden *CTEPH* bestimmt. Im Kurzzeit-Verlauf, 2004, durchschnittlich 9,2 Jahre nach Lungenembolie, wurde ein Patient mit manifester *CTEPH*, 7 Patienten mit latenter pulmonaler Hypertonie auf Basis eines vaskulären Verschlusses, registriert. Im Langzeit-Verlauf, 2012, nach weiteren 8 Jahren, wurden 4 Patienten mit einer manifesten pulmonalen Hypertonie registriert, 4 Patienten mit einer latenten PH. Dies ergibt im Jahr 2004 eine Prävalenz der manifesten *CTEPH* von 1,1 %, im Jahr 2012 eine Prävalenz von 4,3 %.

Die Spanne der Prävalenzen aller bisher durchgeführten Studien liegt zwischen 0 % [44] und 44,0 % [43]. Diese Werte wurden jedoch ohne invasive Sicherung erhoben. Ohne

Durchführung eines Rechtsherzkatheters konnte auch keine definitive Diagnose gestellt werden. Zum direkten Vergleich eignen sich also nur Werte die auf einem invasiven Nachweis basieren. Das Prävalenz-Spektrum invasiv gesicherter *CTEPH*-Diagnosen liegt zwischen 0,5 % [50] und 4,8 % [53].

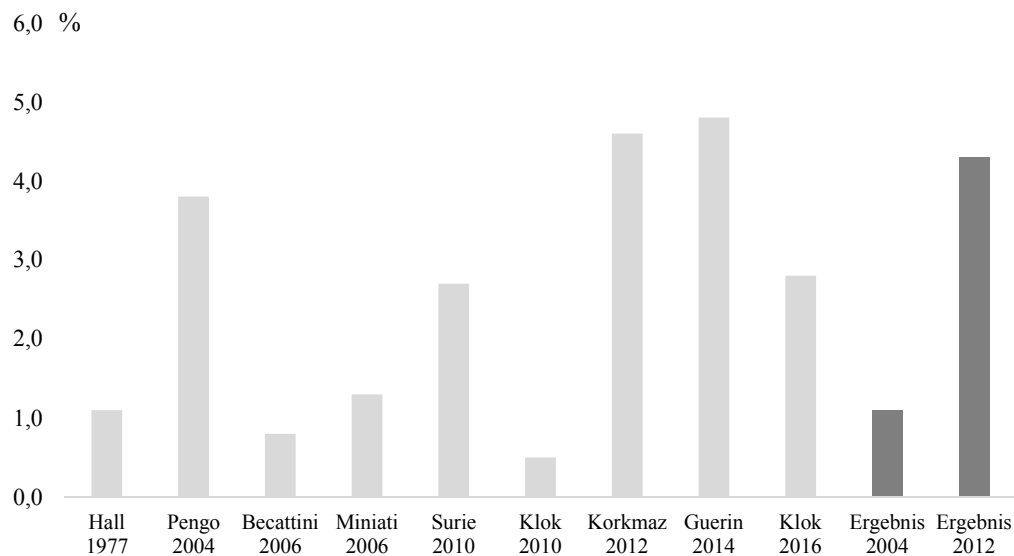


Abbildung 6: Invasiv gesicherte Prävalenzen [42; 45-47; 49-50; 52-53].

Der in dieser Arbeit ermittelte finale Prävalenz-Wert von 4,3 % im Jahr 2012 lag im oberen Bereich des bisherigen Ergebnis-Spektrums.

Um die erhobenen Prävalenzen von 1,1 % (2004) und 4,3 % (2012) mit den bisherigen Studien vergleichen zu können, müssen die Unterschiede in der Methodik genauer beleuchtet werden.

Eingeschlossen wurden in dieser Arbeit alle Patienten mit stattgehabter Lungenembolie, mindestens dreimonatiger Antikoagulation sowie dem Einverständnis zur Durchführung der Untersuchungen. Ausschlussgründe waren das Vorhandensein einer akuten kardiorespiratorischen Erkrankung bzw. einer Komorbidität entsprechend der Venedig-Klassifikation.

Die Kriterien des Ein- und Ausschlusses variierten in bisher durchgeführten Studien. So wurden Patienten in einigen Studien bereits bei vorbestehender Dyspnoe [45] ausgeschlossen. Die orale Antikoagulation als Einschlusskriterium war auch in anderen Studien notwendig [50]. Das Einschlusskriterium „Lungenembolie“ schloss in dieser

Arbeit alle Ereignisse, also einmalig bis rezidivierend, ein. Andere Studien begannen ein Follow-up direkt nach akuter Lungenembolie [43; 45; 48; 51].

Ein großer Teil der Studien orientierte sich beim Follow-up am symptomatischen Zustand der Patienten, wobei lediglich Patienten mit entsprechender Klinik weiter apparativ untersucht wurden [45; 46; 49; 51; 53].

Neben den Ein- und Ausschlusskriterien unterschieden sich die zeitlichen Rahmenbedingungen: Bisher wurde keine Studie in dieser zeitlichen Länge durchgeführt. Die längste Studie, auch mit invasiver Sicherung der Diagnose, wurde 1982 von Riedel et al. durchgeführt. Hierbei wurden Patienten 15 Jahre lang nachuntersucht [71]. Jerjes-Sanchez untersuchte die Patienten mittels Echokardiographie in einem Zeitraum von 7 Jahren [44]. In dieser Arbeit wurden Patienten initial durchschnittlich 9,2 Jahre nach Lungenembolie, dann 8 Jahre später erneut untersucht. Ein Follow-up über einen solchen Zeitraum wurde bisher nicht durchgeführt.

Die daraus abgeleitete Frage, ob sich der Zustand der Patienten im Laufe der Zeit aggravieren kann und ob sich im Verlauf die Prävalenzzahl erhöhen kann wurde bereits 1982 durch Riedel et al. untersucht. Hierbei wurde herausgefunden, dass kein Patient der initial einen normalen oder latent erhöhten mPAP aufwies im Verlauf eine manifeste pulmonale Hypertonie entwickelte [71]. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei einem mPAP größer 40 mmHg bei 30 %, bei einem mPAP größer 50 mmHg bei 10 % [36].

Eine frühe Diagnosestellung scheint somit entscheidend. Da man eine sekundäre Vaskulopathie verhindert, ist auch die Wahrscheinlichkeit eines operativen Erfolgs erhöht [160].

Die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse zeigen aber, dass die Prävalenz im zeitlichen Verlauf durchaus steigen kann. Alle drei im Langzeit-Follow-up neu mit manifester PH registrierten Patienten, zeigten schon 8 Jahre zuvor eine latente PH. Im Durchschnitt verschlechterten sich auch die invasiven Druckwerte im Laufe des Zeitraums. Alle invasiv untersuchten Patienten hatten 2004 einen durchschnittlichen mPAP von $15,8 \pm 4,9$ mmHg. 2012 lag der durchschnittliche mPAP bei $23,4 \pm 9,3$ mmHg. Der mPAP der auffälligen Patienten entwickelte sich von 2004 $28,00 \pm 0,0$ mmHg zu $31,3 \pm 5,7$ mmHg, 2012. Der Zustand eines latenten Hochdrucks kann sich also im Laufe der Zeit durchaus verschlechtern.

Es lässt sich zum einen schlussfolgern, dass die Krankheit oft erst diagnostiziert wird, wenn es schon zu spät ist [83] und dass es einen großen Bedarf gibt, Patienten in der frühen Phase der *CTEPH* zu identifizieren; die Früherkennung spielt somit eine entscheidende Rolle [37]. Es ergibt sich vor diesem Hintergrund also durchaus eine Relevanz für ein Screening auf eine *CTEPH*.

Zusätzlich kann man aus den Ergebnissen der Arbeit aber auch schließen, dass es sich empfiehlt, auffällige Patienten in Bezug auf eine mögliche Manifestation oder Aggravation des Zustandes durch ein Follow-up zu beobachten.

4.2. Diskussion der erhobenen Untersuchungs-Parameter

Neben der Relevanz ist die Möglichkeit eines Screenings auf *CTEPH* eine weitere Frage die sich stellt. Hierbei sind vor allen Dingen kostengünstige, nicht-invasive und somit risikoarme Methoden entscheidend, die nicht nur Zentren zur Verfügung stehen. Ein Screening auf *CTEPH* nach stattgehabter Lungenembolie wurde bisher in mehreren Studien durchgeführt (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Übersicht über durchgeführte Studien zu einem Screening auf *CTEPH*.

Autor	Jahr	Durchgeführte Untersuchung	Ergebnis
Hall [42]	1977	RHK	1,1%
Ribeiro [43]	1999	Echo	44,0%
Jerjes-Sanchez [44]	2001	Echo	0,0%
Pengo [45]	2004	Echo, Szintigraphie, Angiographie, RHK	3,8%
Becattini [46]	2006	RHK, Szintigraphie, Angiographie	0,8%
Miniati [47]	2006	Szintigraphie, RHK	1,3%
Dentali [48]	2009	Echo, Szintigraphie	9,0%
Surie [49]	2010	RHK	2,7%
Klok [50]	2010	RHK	0,5%
Otero [51]	2010	Echo	8,3%
Korkmaz [52]	2012	Echo, CT, RHK	4,6%
Guerin [53]	2014	Echo	4,8%
Klok [54]	2016	Echo, CT, RHK	2,8%

In dieser Arbeit wurden Ergebnisse von Blutgasanalyse, NT-pBNP-Bestimmung, Lungenfunktion, Spiroergometrie mit Blutdruck und Herzfrequenz und Rechtsherzechokardiographie verglichen. Zusätzlich wurden Parameter der Anamnese genauer beleuchtet.

Dabei wurden die erhobenen Parameter einmal zwischen an *CTEPH* erkrankten und nicht erkrankten Patienten verglichen. Die signifikant auffälligen Parameter des Vergleichs sind in Tabelle 24 dargestellt. Zudem wurde die Korrelation zwischen den nicht-invasiven Untersuchungen und dem *CTEPH*-Befund überprüft.

Tabelle 24: Signifikante Parameter im Vergleich zwischen „*CTEPH*“ (bzw. „*CTEPH* latent und manifest“) und „keine *CTEPH*“.

Baseline	Familienanamnese	<i>p</i>= 0,04	
	Anzahl der Lungenembolien	<i>p</i>= 0,002	bzw. <i>p</i> = 0,01
	Rauchen	(<i>p</i>= 0,06)	bzw. <i>p</i> = 0,04
	Blutdruck (in Ruhe)	<i>p</i>= 0,045	
Echokardiographie	sPAP (Ruhe)	<i>p</i>= 0,01	bzw. <i>p</i> = 0,03
	sPAP (Max)	<i>p</i>= 0,02	bzw. <i>p</i> = 0,01
Blutgasanalyse	pO ₂ (Ruhe)	(<i>p</i>= 0,09)	bzw. <i>p</i> = 0,03
	pO ₂ (Max)	<i>p</i>= 0,04	bzw. <i>p</i> = 0,03
Spiroergometrie	Funktioneller Totraum	<i>p</i>= 0,03	bzw. <i>p</i> = 0,003
	Min EQCO ₂	<i>p</i>= 0,04	
	P(et)CO ₂	<i>p</i>= 0,02	bzw. <i>p</i> = 0,007
	Sauerstoffpuls	<i>p</i>= 0,03	

Bei der Anamnese- bzw. den Baseline-Charakteristika zeigten zwischen den an *CTEPH* erkrankten und den nicht an *CTEPH* erkrankten Patienten die positive Familienanamnese und die Anzahl der Embolien einen signifikanten Unterschied. Schon in vorherigen Studien wurde der Zusammenhang zwischen rezidivierenden Lungenembolien und der Wahrscheinlichkeit, eine *CTEPH* zu entwickeln, festgestellt und rezidivierende Embolien als Risikofaktor festgelegt [161]. Bei dem untersuchten Blutdruck bzw. Herzfrequenz zeigte der systolische Blutdruck in Ruhe einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Allgemeine Leistungsparameter, also die maximal getretene Leistung und gemessene VO₂peak bei der Spiroergometrie und das Ausmaß an Sportlichkeit bzw. die WHO-Stufe zeigten zwischen den Vergleichsgruppen keinen signifikanten Unterschied.

Ein Grund dafür, dass keine Signifikanz für allgemeine Leistungsparameter besteht, könnte an der geringen Schwere der Erkrankung (mPAP der *CTEPH*-Patienten 2004: $28,00 \pm 0,0$ mmHg, 2012: $31,3 \pm 5,7$ mmHg) und der damit nur gering eingeschränkten Leistungsfähigkeit liegen. Allgemeine Leistungsparameter dienen vor allen Dingen der Bestimmung des Schweregrads der Erkrankung, der Quantifizierung der Leistungsfähigkeit und der Abschätzung der Prognose [162].

Der bestimmte NT-pBNP-Spiegel zeigte zwischen *CTEPH*-Patienten und den nicht erkrankten Patienten keinen signifikanten Unterschied. 2004 entwickelten 10 % der Patienten mit auffälligem NT-pBNP-Wert eine *CTEPH*, 25 % der *CTEPH*-Patienten wiesen im Gegenzug einen auffälligen NT-pBNP- Wert auf. Der Wert von NT-pBNP als Marker für den Schweregrad einer präkapillären pulmonalen Hypertonie wurde bisher in mehreren Studien bestätigt [163]. Reesink konnte eine Korrelation zwischen einem Anstieg des BNP-Levels und dem rechtsventrikulären Remodelling im Rahmen einer *CTEPH* nachweisen [164]. Klok untersuchte 2011 Patienten nach einer Lungenembolie mit klinischen Zeichen einer *CTEPH*. Es konnte gezeigt werden, dass durch EKG und NT-pro-BNP-Messung eine *CTEPH* mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann [165]. Die NT-pro-BNP-Werte isoliert sind jedoch nicht sensitiv genug für eine *CTEPH* [165].

Der Sauerstoffpartialdruck zeigte in Ruhe wie auch unter Belastung einen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen. Die entstehende Hypoxie unter Belastung, später auch in Ruhe wird auch in anderen Studien beschrieben [92]. 2004 zeigten 1,6 % der Patienten mit auffälliger Blutgasanalyse schlussendlich eine *CTEPH*, 2012 80,0 %. Alle *CTEPH*-Patienten wiesen zugrundeliegend auffällige Blutgasanalysewerte auf.

Im Rahmen der Spiroergometrie zeigten der Sauerstoffpuls, das Atemäquivalent für CO₂, der endtidale CO₂-Partialdruck und auch der funktionelle Totraum einen signifikanten Unterschied. Sauerstoffpuls und EQCO₂ sind, wie bei Patienten mit PH zu erwarten, erhöht [93]. Die Erhöhung des funktionellen Totraums ist allerdings ein Indiz für einen vaskulären Verschluss [92]. Scheidl untersuchte 2012 den endtidalen CO₂-Wert sowie die P(et)CO₂ bei IPAH- sowie *CTEPH*-Patienten. Es konnte ein signifikant niedrigerer endtidaler CO₂-Wert sowie ein höherer P(et)CO₂ bei *CTEPH*-Patienten nachgewiesen werden [94]. Held wies für EQO₂, EQCO₂, P(A-a)O₂, wie auch P(et)CO₂ einen signifikanten Unterschied zwischen *CTEPH*-Patienten und Kontroll- Patienten nach

[166]. Die Diffusionskapazität wurde bei zu wenigen Patienten durchgeführt, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen. 2004 wiesen 1,5 % der in der Spiroergometrie auffälligen Patienten, 2012 16 % eine *CTEPH* auf. Drei von 4 (75 %) der *CTEPH*-Patienten wiesen eine vorab auffällige Spiroergometrie auf.

Die durchgeführte Lungenfunktion war bei keinem Patienten auffällig.

Als wichtige Komponente der nicht-invasiven Diagnostik steht die Rechtsherz-echokardiographie zur Verfügung. In bisher durchgeführten Studien (siehe Tabelle 23) zum Screening auf eine *CTEPH* stellte die Echokardiographie die elementare nicht-invasive Untersuchungsmethode dar. Ein wesentlicher Teil der Untersuchung ist die indirekte Messung des sPAP, über die TRV, womit eine pulmonale Hypertonie registriert werden kann [89]. Bonderman untersuchte 2010 die Frage, in wie weit ein Rechtsherzkatheter durch nicht-invasive Diagnostik vermieden werden kann. Das Ergebnis zeigt, dass EKG, NT-pBNP zusätzlich zu einer TTE mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 19,3 % eine präkapilläre Pulmonalgefäßerkrankung feststellen können [167].

Die gemessenen TRV-Werte und daraus errechneten sPAP-Werte in Ruhe, zeigten in dieser Arbeit einen signifikanten Unterschied. Verglichen wurden ebenfalls die echokardiographischen Parameter unter Hypoxie und Belastung. Beide Gruppen zeigten einen signifikanten Unterschied unter Belastung. Es konnte aber kein signifikanter Unterschied für eine Druckerhöhung unter hypoxischem Stress registriert werden. Grünig zeigte 2009 jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen TRV unter Hypoxie und Belastung [156]. Von den Patienten mit auffälliger Echokardiographie unter Belastung wiesen 2004 4,0 %, 2012 50,0 % eine *CTEPH* auf. 4,0 % der 2004 mit einer Hypoxie-Echokardiographie untersuchten Patienten wiesen eine manifeste *CTEPH* auf. Alle *CTEPH*-Patienten wiesen einen auffälligen sPAP in Ruhe auf, drei von 4 einen auffälligen sPAP unter Belastung und einer von 4 einen auffälligen sPAP unter Hypoxie.

Kein anderer echokardiographischer Parameter zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

4.3. Schlussfolgerung

Die Registrierung einer *CTEPH*, die sich nach einer Lungenembolie entwickelt, gehört nach Klok aktuell nicht zum Standard-Procédere [168]. Es gibt unterschiedliche Empfehlungen zum Vorgehen:

Mehta et al. empfehlen ein *CTEPH*-Screening nach stattgehabter Lungenembolie für symptomatische Patienten [169]. Ergebnis des Symposiums in Nizza war die Empfehlung für eine Untersuchung mit Echokardiographie sowie Szintigraphie bei klinischem Verdacht [170]. In den aktuellen Leitlinien der ESC wird ein Follow-up bei beschwerdefreien Patienten ebenfalls abgelehnt. Empfohlen wird die echokardiographische und ggf. szintigraphische Untersuchung symptomatischer Patienten [171].

Aus den in dieser Arbeit gewonnenen Zahlen ergeben sich folgende Schlussfolgerungen: 4,3% der 93 untersuchten Patienten entwickelten nach einer Lungenembolie eine *CTEPH*. Im Zeitraum zwischen den Follow-up-Untersuchungen entwickelten drei der 4 erkrankten Patienten eine manifeste- aus einer im Kurzzeit-Follow-up schon bestehenden latenten pulmonalen Hypertonie. In Ergänzung zu den bestehenden Richtlinien [169; 170; 171] scheint es also durchaus lohnend, bei symptomatischen Patienten, zusätzlich zu der echokardiographischen und szintigraphischen Prüfung, ein Augenmerk auf weitere diagnostische Punkte zu lenken. Hierzu zählt einmal die Anamnese, insbesondere mit der Familienanamnese und der Anzahl der erlittenen Lungenembolien. Daneben ist auch die Kontrolle des Sauerstoffpartialdrucks in Ruhe und vor allem unter Belastung sinnvoll. Zusätzlich bietet sich eine Spiroergometrie mit der Überprüfung der Atemäquivalente, des Sauerstoffpulses, des endtidalen CO₂-Partialdrucks und besonders des funktionellen Totraums an.

Zusammenfassend ist festzustellen:

Niedrigschwellige, nicht-invasive Untersuchungen, vor allen Dingen Echokardiographie, Spiroergometrie und Blutgasanalyse, ergänzt durch eine Anamnese, können zum Screening für ein *CTEPH* lohnen. Das so gewonnene Risiko-Profil für *CTEPH* kann wertvolle diagnostische Hinweise bieten und sich zum Work-up einer möglichen *CTEPH* verwenden lassen. Durch die einfache Durchführbarkeit eignet es sich sowohl zur Früherkennung der Erkrankung wie auch zum Follow-up.

4.4. Limitationen der Arbeit

Die Prävalenzbestimmung 2004 beinhaltete nicht alle 93 Patienten. Einige Patienten wurden trotz auffälliger nicht-invasiver Untersuchung nicht mittels Rechtsherzkatheter abgeklärt. 2012 wurden jedoch alle entsprechenden Patienten eingeschlossen.

Die Erhebung des Langzeit-Follow-ups wurde auf Basis eines symptomatischen Lungenhochdrucks durchgeführt. So wurden 2012 lediglich Patienten mit entsprechender Klinik nachuntersucht.

Einzelne Parameter, so zum Beispiel die Diffusionskapazität als Teil der Lungenfunktionsprüfung wurden 2004 nicht oder nur bei wenigen Patienten bestimmt, sodass kein statistischer Vergleich möglich war.

Die Erstellung des Profils für die Entwicklung einer *CTEPH* basiert auf dem Vergleich der *CTEPH*-Patienten mit den Patienten die keine *CTEPH* entwickelten. Mit vier erkrankten Patienten, im Vergleich zu 89 nicht Erkrankten, ergibt sich ein unbalancierter Vergleich. Um den Wert dieses Vergleichs zu erhöhen und um zusätzliche Erkenntnisse zu gewinnen, wurden zusätzlich die latent auffälligen Patienten in einen separaten Vergleich mit einbezogen.

5. Zusammenfassung

Die *chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)* stellt eine Komplikation der Lungenembolie mit oft schwerem Verlauf und schlechter Prognose, aber auch der Möglichkeit einer kurativen Therapie, dar. Vor diesem Hintergrund ergibt sich die Frage nach der Notwendigkeit und den Möglichkeiten eines Screenings auf eine *CTEPH*.

Zu diesem Zweck wurden 93 Patienten mit stattgehabter Lungenembolie untersucht. 2004, durchschnittlich 9,2 Jahre nach einer Lungenembolie, wurden die Patienten via Ventilations-Perfusionsszintigraphie und nicht-invasiven Untersuchungsmethoden untersucht. Hierzu zählten Blutdruck- und Herzfrequenzmessung, Labor mit Blutgasanalyse und NT-pBNP-Bestimmung, Lungenfunktion, Spiroergometrie und Echokardiographie, ergänzt durch Anamnese und körperliche Untersuchung. Alle auffälligen Patienten wurden invasiv mittels Rechtsherzkatheter abgeklärt. 2012 wurden alle 93 Patienten erneut kontaktiert und über ihren aktuellen Zustand befragt. Die 32 symptomatisch auffälligen Patienten wurden eingeladen und erneut nicht-invasiv untersucht. Die dabei auffälligen Patienten wurden im Anschluss invasiv abgeklärt.

2004 wies ein Patient (1,1 %) eine *CTEPH* auf, 7 Patienten zeigten eine latente pulmonale Hypertonie auf Basis eines pulmonalvaskulären Verschlusses (7,5 %). 2012 zeigten insgesamt 4 Patienten eine *CTEPH* (4,3 %), 4 weitere Patienten einen latenten pulmonalen Hypertonus. Im Vergleich zwischen den *CTEPH*-Patienten und den unauffälligen Patienten waren Unterschiede vor allen Dingen beim sPAP in Ruhe und unter Belastung, dem Atemäquivalent für CO₂, dem funktionellen Totraum, dem Sauerstoffpuls, dem endtidalen CO₂-Partialdruck und dem Sauerstoffpartialdruck in Ruhe und unter Belastung zu sehen. Zusätzlich waren auch die Familienanamnese für embolische Ereignisse und die Anzahl der Lungenembolien signifikant unterschiedlich.

Die Ergebnisse der Prävalenz-Bestimmung mit 4 Erkrankten aus 93 Patienten zeigen, dass die Früherkennung der *CTEPH*, vor dem Hintergrund der schlechten Prognose, durchaus relevant ist. Die Ergebnisse des Vergleichs zeigen, dass in Ergänzung zu den bestehenden Leitlinien ein Blick auf Blutgasanalyse und Spiroergometrie, ergänzt durch Krankheits- und Familienanamnese zur Detektion einer *CTEPH* durchaus einen wichtigen Beitrag leisten kann.

6. Summary

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a complication of a pulmonary embolism with poor prognosis, but also with a potentially curable therapy. This rises the question of necessity and possibility of a screening for *CTEPH*.

For this reason 93 patients were examined after suffering a pulmonary embolism. In 2004, in average 9,2 years after pulmonary embolism, a ventilation/perfusion scan and non-invasive methods of examination were conducted on the patients. These included blood pressure- and heartrate- measurement, blood gas analysis, NT-pBNP, lung function, spiroergometry, echocardiography and anamnesis with physical examination. All conspicuous patients were examined invasively via right heart catheterization. In 2012 all patients were contacted again to be questioned on their current status. Thereof 32 who were symptomatically conspicuous were invited. All of these patients were examined non-invasively, the conspicuous patients were examined invasively again.

In 2004 one patient developed *CTEPH* (1,1 %), 7 patients showed a latent pulmonary hypertension on the basis of a pulmonary-vascular obstruction (7,5 %). Up to 2012 in total 4 patients developed *CTEPH* (4,3 %), 4 more patients showed a latent pulmonary hypertension.

In comparison between *CTEPH*-patients and non-*CTEPH*-patients there were significant differences with the sPAP in rest and under physical stress, EQCO₂, functional dead space, oxygen pulse, P(et)CO₂ and partial pressure of oxygen in rest and under stress. Family anamnesis for thromboembolic events and the number of pulmonary embolisms that had taken place also were significantly different.

The determined prevalence for *CTEPH* with 4 out of 93 patients against the background of the poor prognosis showed that early detection certainly has its relevance. The results of the comparison showed that in addition to the current guidelines, blood gas analysis, spiroergometry and family- and disease-anamnesis can contribute to the detection of *CTEPH*.

7. Abkürzungsverzeichnis

AaDO2	Alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz
Abb.	Abbildung
ALK1	Activin Receptor like Kinase 1
AW	Absolutwert
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BMPR2	Bone-morphogenetic Protein
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CAV1	Caveolin-1
CEMRA	Contrast enhanced MR-Angiographie
CI	Cardiac Index
CO	Cardiac Output
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CTEPH	<i>Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie</i>
CVP	Zentralvenöser Druck
DHCA	Deep hypothermic circulatory arrest (tiefer hypothermer Kreislaufstillstand)
Echo	Rechtsherzechokardiographie
ENG	Endoglin
EQCO2	Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid
FA	Familienanamnese
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen nach einer Sekunde
HR	Herzfrequenz
IPAH	Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
KCNK3	Kalium-Kanal Subtyp K Nummer 3
LE	Lungenembolie
Lufu	Lungenfunktion
MDCT	Multidetector Computertomographie
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
MW	Mittelwert

NT-pBNP	N-terminales Propeptid BNP (Brain Natriuretic Peptide)
NYHA	New York Heart Association
oAK	Orale Antikoagulation
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PAWP	Pulmonalarterieller Verschluss (Wedge)-Druck
pCO₂	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
P(et)CO₂	Endtidaler Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PH	Pulmonale Hypertonie
pO₂	Sauerstoffpartialdruck
PVR	Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
RW	Relativwert
SD	Standardabweichung
SMAD9	Mothers against decapentaplegic homolog 9
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
Spiro	Spiroergometrie
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
Tab.	Tabelle
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
Tc99m	Technitium 99m
TLC	Totale Lungenkapazität
TRV	Tricuspid valve regurgitation velocity
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
VC	Vitalkapazität
VE	Atemminutenvolumen
VO₂	Sauerstoffaufnahme
V/Q	Ventilations-Perfusionszintigraphie
ZVD	Zentralvenöser Druck

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus der akuten Lungenembolie.

Abbildung 2: Präparat bei einer frischen Lungenembolie (rechts) bzw. einer *CTEPH* (links), gewonnen bei einer Pulmonal-Endarteriektomie (PEA).

Abbildung 3: Schema der Pathophysiologie der *CTEPH*.

Abbildung 4: Diagnostischer Ablauf 2004.

Abbildung 5: Diagnostischer Ablauf 2012.

Abbildung 6: Invasiv gesicherte Prävalenzen.

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der pulmonalen Hypertonie.

Tabelle 2: Übersicht Studien zu Inzidenz/Prävalenz der *CTEPH*.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4: Baseline-Parameter.

Tabelle 5: Nicht-invasive Untersuchung 2004: Blutgasanalyse und NT-pBNP.

Tabelle 6: Nicht-invasive Untersuchung 2004: Lungenfunktion.

Tabelle 7: Nicht-invasive Untersuchung 2004: Spiroergometrie.

Tabelle 8: Nicht-invasive Untersuchung 2004: Echokardiographie.

Tabelle 9: Rechtsherzkatheter 2004.

Tabelle 10: Nicht-invasive Untersuchung 2012: Blutgasanalyse.

Tabelle 11: Nicht-invasive Untersuchung 2004: Lungenfunktion.

Tabelle 12: Nicht-invasive Untersuchung 2012: Spiroergometrie.

Tabelle 13: Nicht-invasive Untersuchung 2012: Echokardiographie.

Tabelle 14: Rechtsherzkatheter 2012.

Tabelle 15: Prävalenz der *CTEPH*.

Tabelle 16: Vergleich nicht-invasiver Untersuchungen mit CTEPH-Patienten.

Tabelle 17: Vergleich der Baseline-Werte „*CTEPH*“ mit „keine *CTEPH*“.

Tabelle 18: Vergleich der Baseline-Werte: „*CTEPH* latent und manifest“ mit „keine *CTEPH*“.

Tabelle 19: Vergleich der Szintigraphie " *CTEPH* " und "keine *CTEPH* ".

Tabelle 20: Vergleich der Szintigraphie " *CTEPH* latent und manifest" und "keine *CTEPH* ".

Tabelle 21: Vergleich der nicht-invasiven Untersuchungen " *CTEPH* " mit "keine *CTEPH* ".

Tabelle 22: Vergleich der nicht-invasiven Parameter zwischen " *CTEPH* latent und manifest" und "keine *CTEPH* ".

Tabelle 23: Übersicht über durchgeführte Studien zu einem Screening auf *CTEPH*.

Tabelle 24: Signifikante Parameter im Vergleich zwischen „*CTEPH*“ (bzw. „*CTEPH* latent und manifest“) und „keine *CTEPH*“.

10. Literaturverzeichnis

1. Heit J.A.: The epidemiology of venous thromboembolism in the community, *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, 2008, S. 370.
2. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al.: Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and Haemostasis*, 2007, S. 756.
3. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M.: Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER), *Lancet*, 1999: S. 1353-1386.
4. Pollack C.V., Schreiber D., Goldhaber S.Z. et al.: Clinical characteristics, management, and outcome of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry), *Journal of American Cardiology*, 2011, S. 700-706.
5. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al.: Derivation of a Simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer, *Thrombosis and Haemostasis*, 2000, S. 416–420.
6. Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al.: Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of Internal Medicine*, 2006, S. 165–171.
7. Torbicki A., Agnelli G., Danchin N. et al.: ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ERS), *European Heart Journal*, 2014, S. 3040.
8. Meyer M., Haubenreisser H., Sudarski S. et al.: Where do we stand? Functional imaging in acute and chronic pulmonary embolism with state- of- the- art CT, *European Journal of Radiology*, 2015, S. 1-6.
9. Sostman H.D., Stein P.D., Gottschalk A. et al.: Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study, *Radiology*, 2008, 1741-1748.
10. Torbicki A., Agnelli G., Danchin N. et al.: ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and

- Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ERS), *European Heart Journal*, 2014, S. 3043.
11. Agnelli G., Becattini C. et al.: Acute Pulmonary Embolism, *New England Journal of Medicine*, 2010, S. 267.
 12. Torbicki A., Agnelli G., Danchin, N. et al.: ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ERS), *European Heart Journal*, 2014, S. 3053.
 13. Agnelli G., Becattini C. et al.: Acute Pulmonary Embolism, *New England Journal of Medicine*, 2010, S. 271.
 14. Bell W.R.: Present-day thrombolytic therapy: therapeutic agents: pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Cardiovascular Medicine*, 2002, S. 34-44.
 15. Jaff M., McMurtry S., Archer S. et al.: Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic thromboembolic Pulmonary Hypertension: *Circulation*, 2011, S. 1799.
 16. Caterina R., Husted S., Wallentin L., et al.: Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease, *Thrombosis Haemostasis*, 2013, S.1087-1107.
 17. Vazquez S.; Rondina, M.: Direct oral anticoagulants (DOACs), *Vascular Medicine*, 2015, S. 575- 577.
 18. British Thoracic Society: Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism, Research Committee of the British Thoracic Society, *Lancet*, 1992, S. 873–876.
 19. Torbicki A., Agnelli G., Danchin N. et al.: ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ERS), *European Heart Journal*, 2014, S. 3063.
 20. Torbicki A., Agnelli G., Danchin N. et al.: ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ERS), *European Heart Journal*, 2014, S. 3052.

21. Kucher N.: Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism, *Chest*, 2007, S. 657– 663.
22. Sukhija R., Aronow W.S., Lee J. et al.: Association of right ventricular dysfunction with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism and reduction in mortality in patients with right ventricular dysfunction by pulmonary embolectomy, *American Journal of Cardiology*, 2005, S. 695– 696.
23. Jaff M., McMurtry S., Archer S., et al.: Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Circulation*, 2011, S. 1800.
24. Jaff M., McMurtry S., Archer S., et al.: Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Circulation*, 2011, S. 1801.
25. Agnelli G., Prandoni P., Becattini C. et al.: Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism, *Annals of Internal Medicine*, 2003, S. 19-25.
26. Torbicki A., Agnelli G., Danchin N. et al.: ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ERS), *European Heart Journal*, 2014, S. 3063-3065.
27. Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al.: Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, S. 43-44.
28. Hatano S., Strasser T.: Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva: World Health Organization, 1975, S.7–45.
29. Simonneau G., Galiè N., Rubin L.J. et al.: Clinical classification of pulmonary hypertension, *Journal of American College of Cardiology*, 2004, S. 5–12.
30. Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. et al.: Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, S. 43-51.
31. Simonneau G., Gatzoulis M. A., Adatia I. et al.: Updated clinical classification of pulmonary hypertension, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, S. 36.

32. Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al.: ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), *European Heart Journal*, 2015, S. 42.
33. Mehta S., Helmersen D., Provencher S. et al.: Diagnostic evaluation and management of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension: A clinical practice guideline. *Canadian Respiratory Journal*, 2010, S. 303.
34. Hoeper M., Ghofrani H., Gorenflo M. et al.: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009, *Pneumologie*, 2010, S. 401-414.
35. Hoeper M.M, Mayer E., Simmoneau G. et al.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Circulation*, 2006, S. 2011-2012.
36. Riedel M., Stanek V., Widimsky J. et al.: Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data, *Chest*, 1982, S. 155.
37. Haythe J.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A review of current practice, *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2012, S. 134.
38. Health and Social Care Information Centre (UK): National Audit of Pulmonary Hypertension, 2013, S. 1-55.
39. White R.H.: The epidemiology of venous thromboembolism, *Circulation*, 2003, S. 5.
40. Lang I.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension — Not So Rare after All, *New England Journal of Medicine*, 2004, S. 2236.
41. Ferré A., Planquette B., Vial A, et al.: Persistent lung perfusion defect is a risk for recurrent venous thromboembolism after pulmonary embolism, *European Respiratory Journal*, 2012, S. 1.
42. Hall R.J, Sutton G.C.: Clinical course and late prognosis of treated subacute massive, acute minor and chronic pulmonary thromboembolism, *British Heart Journal*, 1977, S. 1135-1142.
43. Ribeiro R.: Pulmonary Embolism: One-Year Follow-Up with Echocardiography Doppler and Five Year Survival Analysis, *Circulation*, 1999, S. 1325- 1330.

44. Jerjes-Sanchez C.: High dose and short-term streptokinase infusion in patients with pulmonary embolism: prospective with seven-year follow-up trial, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2001, S. 237-247.
45. Pengo V., Lensing A., Prins M.H. et al.: Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism, *New England Journal of Medicine*, 2004, S.2257-2264.
46. Becattini C., Agnelli G., Pesavento R. et al.: Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension After a First Episode of Pulmonary Embolism, *Chest*, 2006. S. 172–175.
47. Miniati M., Monti S., Bottai M. et al.: Survival and Restoration of Pulmonary Perfusion in a Long-Term Follow-Up of Patients After Acute Pulmonary Embolism, *Medicine*, 2006, S. 253–262.
48. Dentali F., Donadini M., Gianni M. et al.: Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism, *Thrombosis Research*, 2009, S. 256–258.
49. Surie S., Gibson N.S., Gerdes V. et al.: Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism, *Thrombosis Research*, 2010, S. 202-205.
50. Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A. et al.: Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism, *Haematologica*, 2010, S. 970–975.
51. Otero R., Oribe M., Ballaz, A. et al.: Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism; *Thrombosis Research*, 2010, S. 303-308.
52. Korkmaz A., Ozlu T., Ozsu S. et al.: Long- term outcome in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors, *Clinical and Applied Thrombosis and Hemostasis*, 2012, S. 281-288.
53. Guerin L., Couturaud F., Parent F. et al.: Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary hypertension, *Thrombosis and Haemostasis*, 2014, S. 598- 605.
54. Klok F.A., Dzikowska-Diduch O., Kostrubiec M. et al.: Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute

- pulmonary hypertension, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016, S. 121-128.
55. Fedullo P.F., Auger W., Kerr K. et al.: Chronic thromboembolic Pulmonary Hypertension *New England Journal of Medicine*, 2001, S. 1465.
 56. Klok F.A., Huisman M.V.: Epidemiology and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *The Netherlands Journal of Medicine*, 2010, S. 347–348.
 57. Lang I., Kerr K.M.: Risk Factors for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006, S. 568.
 58. Lang I.: Advances in understanding the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *British Journal of Haematology*, 2010, S. 479.
 59. Tapson V.F., Humbert M.: Incidence and Prevalence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: From Acute to Chronic Pulmonary Embolism, *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006, S. 564.
 60. Lang I.: Chronic Thromboembolic pulmonary Hypertension- Not so rare after all, *New England Journal of Medicine*, 2004, S. 2236
 61. Wilkins M.R.: Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum, *European Respiratory Review*, 2011, S. 23.
 62. Hassoun P.M., Adnot S.: Update in Pulmonary Vascular Diseases, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, S. 1178.
 63. Lang I.: Chronic Thromboembolic pulmonary Hypertension- Not so rare after all, *New England Journal of Medicine*, 2004, S. 2237.
 64. Yao W., Firth A., Sacks R. et al.: Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34+CD133+Flk-1+) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *AJP, Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2009, S. 869–878.
 65. Hoeper M.M.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Circulation*, 2006, S. 2012.
 66. Tuder R.M., Abman S.H., Braun T. et al.: Development and Pathology of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, S. 6.
 67. Piazza G., Goldhaber S.Z.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2011, S. 352.

68. Wilkens H., Lang I., Behr J. et al.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International Journal of Cardiology*, 2011, S. 55.
69. Pepke-Zaba J., Hoeper M.M., Humbert, M.: Risk factors and basic mechanism of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *European Respiratory Journal*, 2013, S. 463.
70. Piazza G., Goldhaber S.Z.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2011, S. 352.
71. Riedel M., Stanek V., Widimsky J. et al.: Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data, *Chest*, 1982, S. 151–158
72. Fedullo P., Kerr K.M., Kim N.H., et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011, S. 1605.
73. Wilkens H., Lang I., Behr J. et al.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International Journal of Cardiology*, 2011, S. 55.
74. Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S. et al.: Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 2009, S. 330.
75. Suntharalingham J., Goldsmith K., Marion V.van. et al.: Fibrinogen Aa Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *European Respiratory Journal*, 2008, S. 736-741.
76. Bonderman D., Jakowitsch J., Adlbrecht C. et al.: Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Thrombosis and Haemostasis*, 2005, S. 512–516.
77. Jais X., Jardim C., Sitbon O. et al.: Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Thorax*, 2005, S. 1031–1034.
78. Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S. et al.: Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 2009, S. 329.
79. Bonderman D., Jakowitsch J., Adlbrecht C. et al.: Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Thrombosis and Haemostasis*, 2005, S. 512–516.

80. Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al.: ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal, 2015, S. 9.
81. Auger W.R., Kerr K.M., Fedullo P.F. et al.: Evaluation of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy. Pulmonary Circulation, 2012. S. 155.
82. Piazza G., Goldhaber S.Z.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. New England Journal of Medicine, 2011, S. 351.
83. Humbert M.: Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology, European Respiratory Review, 2010, S. 61.
84. Reichenberger F., Voswinckel R.: Pulmonalerterielle Hypertonie, Internist, 2011, S. 407.
85. Barst R.J., Torbicki A., Sitbon O. et al.: Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension, Journal of the American College of Cardiology, 2004, S. 40.
86. Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al.: ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal, 2015, S. 9-12.
87. Oremus M., McKelvie R., Don-Wauchope A. et al.: A systemic review of BNP and NT- proBNP in the management of heart failure: overview and methods, Heart Fail Review, 2014, S. 413-419.
88. Hoeper M., Ghofrani H., Gorenflo M. et al.: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009, Kardiologie 2010, S. 5.
89. Grünig E., Barner A., Bell M. et al.: Nicht- invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie, Deutsches medizinisches Wochenscheiben, 2010, S. 67-77.
90. Hoeper M., Ghofrani H., Gorenflo M. et al.: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009, Kardiologie 2010, S. 3.
91. Leschke M., Wädlich A., Waldenmaier S. et al.: Diagnostik der pulmonalen Hypertonie, Internist, 2009, S. 1089-1090.

92. Auger W.R., Kerr K.M., Fedullo P.F. et al.: Evaluation of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy. *Pulmonary Circulation*, 2012, S. 156.
93. Olschewski H., Borst M.M., Ewert R. et al.: Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie, *Clinical Research in Cardiology*, 2007, S. 313.
94. Scheidl S., Englisch C., Kovacs G. et al.: Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end- tidal carbon dioxide gradients; *European Respiratory Journal*, 2012, S.119-124.
95. Celermajer D.S., Marwick T.: Echocardiographic and right heart catheterization techniques in patients with pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*, 2008, S. 296.
96. Bossone E., Bodini B.D., Mazza A. et al.: Pulmonary Arterial Hypertension: The Key Role of Echocardiography, *CHEST*, 2005, S. 1836-1837.
97. Bossone E., Bodini B.D., Mazza A et al.: Pulmonary Arterial Hypertension: The Key Role of Echocardiography, *CHEST*, 2005, S. 1839.
98. Badesch D.B., Champion H.C., Gomez-Sanchez M.A. et al.: Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, S. 56.
99. Hoeper M., Ghofrani H., Gorenflo M. et al.: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009, *Pneumologie* 2010, S. 404.
100. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E. et al.: Accuracy of Doppler Echocardiography in the Hemodynamic Assessment of Pulmonary Hypertension, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2009, S. 615–621.
101. Leschke M., Wädlich A., Waldenmaier S. et al.: Diagnostik der pulmonalen Hypertonie, *Internist*, 2009, S. 1093.
102. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S. et al.: Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review, *European Respiratory Journal* 2009, S. 888–894.
103. Opitz C., Blindt R., Blumberg F. et al.: Pulmonale Hypertonie: invasive Diagnostik. *Deutsche medizinische Wochenschau*, 2010, S.78.
104. Bonderman D., Wexberg P., Heinzl H. et al.: Non-invasive algorithms for the diagnosis of pulmonary hypertension. *Thrombosis and Haemostasis*, 2012, S.

- 1037.
105. Hoeper M.M., Lee S.H., Voswinckel R. et al.: Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients With Pulmonary Hypertension in Experienced Centers, *Journal of the American College of Cardiology*, 2006, S. 2548.
 106. Waal E.E.C., Rossi L., Buhre W.: Pulmonalarterienkatheter, *Anaesthesist*, 2006, S. 713–730.
 107. Lang I., Plank C., Sadushi-Kolici R. et al.: Imaging in Pulmonary Hypertension, *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2010, S. 1289.
 108. Bajc M., Neilly J.B., Miniati M. et al.: EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, 2009, S. 1358-1362.
 109. Worsley D.F., Palevsky H.I., Alavi A.: Ventilation-perfusion lung scanning in the evaluation of pulmonary hypertension. *Journal of Nuclear Medicine*, 1994, S. 794.
 110. Tunariu N., Gibbs S.J.R., Win Z. et al.: Ventilation-Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. *Journal of Nuclear Medicine* 2007, S. 682- 683.
 111. Soler X., Kerr K.M., Marsh J.J. et al.: Pilot study comparing SPECT perfusion scintigraphy with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respirology*, 2012, S. 180–184.
 112. Coulden R.: State-of-the-Art Imaging Techniques in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006, S. 577.
 113. Torbicki A., Agnelli G., Danchin N. et al.: ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ERS), *European Heart Journal*, 2014, S. 3042.
 114. Galie N., Humbert M., Vachiery J.: et al: ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), *European Heart Journal*, 2015, S. 43.

115. Bergin C.J., Rios G., King M.A. et al.: Accuracy of high-resolution CT in identifying chronic pulmonary thromboembolic disease. 1995, S. 1371- 1377.
116. Reichelt A., Hoeper M.M., Galanski M. et al.: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *European Journal of Radiology*, 2008, S. 49–54.
117. Castaner E., Gallardo X., Ballesteros E. et al.: CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism. *Radiographics*, 2009, S. 34–41.
118. Grosse C., Grosse A.: CT Findings in Diseases Associated with Pulmonary Hypertension: A Current Review. *Radiographics*, 2010, S. 1763.
119. Olschewski H., Borst M.M., Ewert R. et al.: Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie, *Clinical Research in Cardiology*, 2007, S. 315.
120. Ley S., Kauczor H.U.: MR imaging/ magnetic resonance angiography of the pulmonary arteries and pulmonary thromboembolic disease. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 2008, S. 263–73.
121. Lang I., Plank C., Sadushi-Kolici R. et al.: Imaging in Pulmonary Hypertension. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2010, S. 1290.
122. Nikolaou K., Schoenberg S.O., Attenberger U. et al.: Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis with Fast Perfusion MR Imaging and High-Spatial-Resolution MR Angiography--Preliminary Experience. *Radiology*, 2005, S. 700.
123. Coulden R.: State-of-the-Art Imaging Techniques in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006, S. 580.
124. Ohno Y., Koyama H., Yoshikawa T. et al.: Contrast-enhanced multidetector-row computed tomography vs. Time-resolved magnetic resonance angiography vs. contrast-enhanced perfusion MRI: Assessment of treatment response by patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2012, S. 612–623.
125. Mehta S., Helmersen D., Provencher S. et al.: Diagnostic evaluation and management of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension: A clinical practice guideline. *Canadian Respiratory Journal*, 2010, S. 312.
126. Pitton M.B., Düber C., Mayer E. et al.: Hemodynamic Effects of Nonionic Contrast Bolus Injection and Oxygen Inhalation During Pulmonary

- Angiography in Patients with Chronic Major-Vessel Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Circulation*, 1996, S. 2485-2491.
127. Jenkins D., Mayer E., Screaton N. et al.: State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *European Respiratory Review*, 2012, S. 36.
 128. Kim N.: Assessment of Operability in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006, S. 587.
 129. Thistlethwaite P.A., Kaneko K., Madani M.M. et al.: Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Annals of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 2008, S. 274-275.
 130. Rahnavardi M., Yan T.D., Cao C. et al.: Pulmonary Thromboendarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review, *Annals Thoracic Cardiovascular Surgery*, 2011, S. 436.
 131. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry, *Circulation* 2011, S. 1974.
 132. Jamieson S.W., Kapelanski D.P.: Pulmonary endarterectomy, *Current Problems in Surgery*, 2000, S. 165–252.
 133. Mayer E., Klepetko W.: Techniques and Outcomes of Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006, S. 589.
 134. Kim N., Delcroix M., Jenkins D. et al.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, S.94.
 135. Rubin L.J.: Current and Future Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: From Diagnosis to Treatment Responses. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006, S. 602.
 136. Mehta S., Helmersen D., Provencher S. et al.: Diagnostic evaluation and management of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension: A clinical practice guideline. *Canadian Respiratory Journal*, 2010, S. 313.
 137. Hoeper M.M.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, *Circulation*, 2006, S. 2017.
 138. Reichenberger F., Voswinckel R., Enke B. et al.: Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 2007, S. 924.

139. Ghofrani H.A., Schermuly R.T., Rose F. et al.: Sildenafil for long-term treatment of non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, S. 1140.
140. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al.: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2013, S. 324-325.
141. Hoeper M.M., Kramm T., Wilkens H. et al.: Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Chest*, 2005, S. 128.
142. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. et al.: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2), *European Respiratory Journal*, 2015.
143. Galie N., Torbicki A., Barst R. et al.: Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2004, S. 2243–2278.
144. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, 2009, S. 2493–2537.
145. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker A. et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *European Heart Journal*, 2012, S. 1787-1847.
146. Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al: ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), *European Heart Journal*, 2015, S. 10.
147. Marrades R.M., Diaz O., Roca J. et al.: Adjustment of DLCO for hemoglobin concentration. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999, S. 236-241.
148. Crieé C.P., Baur X., Berdel D. et al.: Leitlinie zur Spirometrie Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und

Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie, Pneumologie, 2015, S. 69.

149. Rosenkranz S., Dumitrescu D.: Atlas Spiroergometrie und Pulmonale Hypertonie, Actelion Pharmaceuticals, 2011, S. 28.
150. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al.: Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography, Journal of the American Society of Echocardiography, 2010, S. 685–713.
151. Tei C., Ling L.H., Hodge D.O. et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function - a study in normals and dilated cardiomyopathy. Journal of Cardiology, 1995 S. 357-366.
152. Sommer N., Dietrich A., Schermuly R.T. et al.: Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms, European Respiratory Journal, 2008, S. 1639.
153. Marshall B.E., Marshall C., Benumof J., et al.: Hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs: effects of lung segment size and oxygen tension. Journal of Applied Physiology, 1981, S. 1543–1551.
154. Orchard C.H., Sanchez de Leon R., Sykes M.K.: The relationship between hypoxic pulmonary vasoconstriction and arterial oxygen tension in the intact dog, Journal of Physiology, 1983, S. 61–74.
155. Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al.: ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal, 2015, S. 10.
156. Grünig E., Weissman S., Ehlken N. et al.: Stress Doppler Echocardiography in Relatives of Patients With Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension: Results of a Multicenter European Analysis of Pulmonary Artery Pressure Response to Exercise and Hypoxia, Circulation, 2009, S. 1747-1757.
157. Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al.: ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European

- Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS),
European Heart Journal, 2015, S. 14.
158. Gordis L.: Epidemiologie, Verlag im Kilian, 2001, S. 37-38.
 159. Kuniyara T., Gerds J., Groesdonk H. et al.: Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2011, S. 154–161.
 160. Fedullo P., Kerr K.M., Kim N. et al.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2011, S. 1606.
 161. Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S. et al.: Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Respiratory Journal, 2009, S. 327.
 162. Olschewski H., Borst M.M., Ewert R. et al.: Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie, Clinical Research in Cardiology, 2007, S. 304.
 163. Andreassen A., Wergeland R., Simonsen S. et al.: N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as an Indicator of Disease Severity in a Heterogeneous Group of Patients With Chronic Precapillary Pulmonary Hypertension, American Journal of Cardiology, 2006, S. 525- 529.
 164. Reesink H., Tulevski I., Marcus T. et al.: Brain Natriuretic Peptide as Noninvasive Marker of the Severity of Right Ventricular Dysfunction in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, Annals of Thoracic Surgery, 2007, S. 537- 542.
 165. Klok F., Surie S., Kempf T. et al.: A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. Thrombosis Research, 2011, S. 21–26.
 166. Held M., Grün M., Holl R. et al.: Cardiopulmonary Exercise Testing to detect Chronic Tromboembolic Pulmonary Hypertension in Patients with normal Echocardiography, Respiration, 2014, S. 379- 387.
 167. Bonderman D., Wexberg P., Martischnig A.M. et al.: A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. European Respiratory Journal 2010, S. 1101.
 168. Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A. et al.: Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic

pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism, *Haematologica*, 2010, S. 970–975.

169. Mehta S., Helmersen D., Provencher S. et al.: Diagnostic evaluation and management of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension: A clinical practice guideline. *Canadian Respiratory Journal*, 2010, S. 301–334.
170. Kim N., Delcroix M., Jenkins D. et al.: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension; *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, S.92-99.
171. Galie N., Humbert M., Vachiery J. et al.: ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), *European Heart Journal*, 2015, S. 1-58.

11. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Reichenberger für die Bereitstellung des Themas sowie die Unterstützung während des Erstellens der Arbeit.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern der Ambulanz für pulmonale Hypertonie für die gute und entspannte Zusammenarbeit. Besonders möchte ich mich bei Henning Gall und Michael Belly für Inspiration und Motivation bedanken.

Natürlich danke ich auch meiner Freundin Denise sowie meinen Eltern, meinem Bruder Philipp und meiner Tante Elke für die tatkräftige Hilfe.